

University of Groningen

Het syndroom van Guillain-Barré. Een onderzoek naar restverschijnselen

Jager, Aeiko Eppo Jurjen de

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1988

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Jager, A. E. J. D. (1988). *Het syndroom van Guillain-Barré. Een onderzoek naar restverschijnselen*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

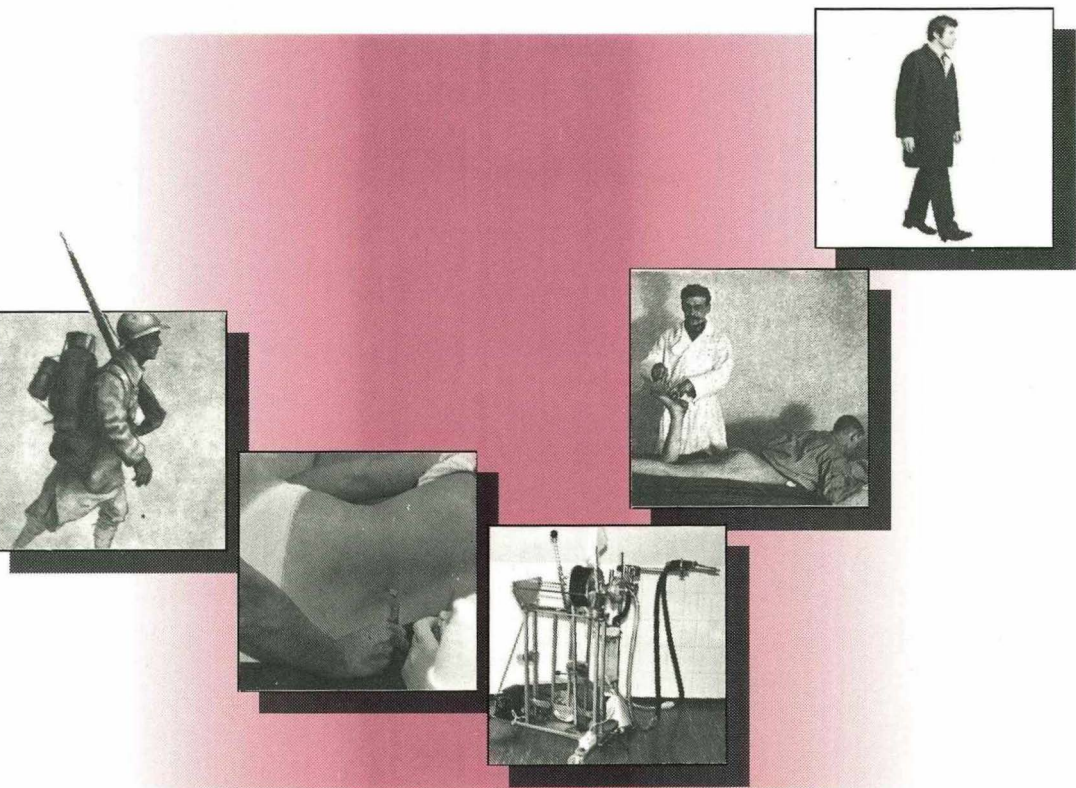
Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Het Syndroom van **Guillain-Barré**

Een onderzoek naar restverschijnselen



A.E.J. de Jager

HET SYNDROOM VAN GUILLAIN-BARRE

Een onderzoek naar restverschijnselen

Stellingen

1. De mening dat het syndroom van Guillain-Barré per definitie een goedaardige ziekte is waarvan de patient restloos zal genezen, is onjuist.

(Dit proefschrift.)

2. Een patient die het syndroom van Guillain-Barré heeft doorgemaakt, moet lang onder controle blijven. Daarbij dienen zowel zijn lichamelijke toestand als de maatschappelijke consequenties van de ziekte in beschouwing te worden genomen.

(Dit proefschrift.)

3. Onbekendheid met het optreden van cardio-vasculaire stoornissen bij Guillain-Barré patienten is nadelig voor de patient. Bij de behandeling van deze stoornissen is een goede samenwerking tussen neuroloog en cardioloog van groot belang.

(Jager AEJ de, Lambregts PCLA, Op de Coul AAW.
J Auton Nerv Syst 1986;12(suppl):429-434.)

4. In de immunologische achtergronden van het syndroom van Guillain-Barré zijn de cellulaire factoren belangrijker dan de humorale.

5. Het feit dat bij sommige klinisch geheel genezen Guillain-Barré patienten nog na vele jaren het EMG beeld van een oude neurogene laesie aanwezig is, kan leiden tot ernstige verwarring.

(Dit proefschrift.)

6. Een patient bij wie de diagnose syndroom van Guillain-Barré is gesteld, moet met spoed worden opgenomen op een afdeling waar men goed bekend is met het syndroom en zijn complicaties, waar tijdig met een behandeling kan worden begonnen en waar men in verpleegkundig en ruimtelijk opzicht op deze langdurige zieke patienten is ingesteld.

7. Het syndroom van Guillain-Barré valt niet mee.

(Pat. 01 tot en met pat. 75.)

8. Het onderzoek van de motoriek van de rompspieren is een verwaarloosd onderdeel van het standaard neurologisch onderzoek.

9. Voor het longitudinaal volgen van motorische stoornissen bij patienten met neurologische ziekten – en zeker wanneer beoordeeld moet worden of een bepaalde behandeling effect heeft – is het routine onderzoek van de spierkracht niet exact genoeg.

(Ploeg RJO van der, Oosterhuis HJGH, Reuvekamp J.
J Neurol 1984;231:200-203.)

(Ploeg RJO van der, Jager AEJ de.
Clin Neurol Neurosurg 1988;90:189.)

10. Bij iedere patient die lijdt aan een subacute demyeliniserende polyneuropathie moet het bestaan van een monoclonale gammopathie zorgvuldig worden uitgesloten.

(Hoogstraten MC, Jager AEJ de, Berg HM van den, et al.
Clin Neurol Neurosurg 1983;85:101-111.)

11. Sommige patienten die lijden aan het syndroom van Devic worden corticosteroid afhankelijk. Een snelle daling van de medicatie kan daardoor een ernstige terugval veroorzaken.

(Jager AEJ de, Hoogstraten MC, Begeer JH, et al.
ECTRIMS congres, Lyon, sept. 1987.)

12. Een diafragma-parese is een belangrijke oorzaak van de sluipende respiratoire insufficiëntie die kan optreden bij patienten met aandoeningen van het perifere motorische neuron of bij patienten met een chronische spierziekte.

(Jager AEJ de, Meinesz AF.
J Neurol 1983;230:105-110.)
(Jager AEJ de, Hylkema BS, Ebels EJ, et al.
Clin Neurol Neurosurg 1984;86:62.)

13. De ervaring uit dit onderzoek dat een zich snel ontwikkelende perifere parese door de meeste huisartsen niet goed wordt onderkend, stemt tot zorg.

(Dit proefschrift.)

14. De tijdwinst verkregen door stafvergaderingen of werkgroepbesprekingen te houden tijdens de lunchpauze, wordt grotendeels teniet gedaan wanneer de deelnemers de discussie met volle mond voeren.

15. „Tempus praeteritum nihil, futurum incertum, praesens instabile, cave ne perdas hoc tuum”.

(Zonnewijzer, Prinsenhof, Groningen.)

Stellingen
behorende bij het proefschrift van
A.E.J. de Jager
Het Syndroom van Guillain-Barré
Een onderzoek naar restverschijnselen
Groningen 1988.

Het Syndroom van Guillain-Barré

Een onderzoek naar restverschijnselen

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van het doctoraat in de Geneeskunde
aan de Rijksuniversiteit Groningen
op gezag van de Rector Magnificus Dr. S. K. Kuipers
in het openbaar te verdedigen op
woensdag 29 juni 1988 des namiddags te 4.00 uur
door

AEIKO EPPO JURJEN DE JAGER

geboren te Leeuwarden

1988

DRUKKERIJ VAN DENDEREN B.V.

GRONINGEN

Promotores : Prof. Dr. J.M. Minderhoud
Prof. Dr. H.J. Sluiter

Promotiecommissie: Prof. Dr. J.W.F. Beks
Prof. W.H. Eisma
Prof. Dr. K.I. Lie

Paranimfen: Mr. Drs. D.S. van Hout
Drs. H.E. Duursema

Voor de uitgave van dit proefschrift werd financiële steun verleend door het Ariëns
Kappers Fonds van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

Aan mijn moeder,
in herinnering aan mijn vader.

INHOUDSOPGAVE

De vraagstelling.

Deel I Het syndroom van Guillain-Barré.	1
Hoofdstuk 1: Proloog.	2
1.1 De zomer van 1916.	2
1.2 Biografie.	3
Hoofdstuk 2: De afgrenzing van het syndroom.	5
2.1 Historische inleiding.	5
2.2 „A mysterious disease termed acute ascending paralysis”.	6
2.3 Het syndroom van Guillain-Barré.	7
2.4 De kenmerken van het syndroom.	9
2.4.1 Geschiedenis.	9
2.4.2 Huidige criteria.	11
2.5 Samenvatting.	14
Hoofdstuk 3: Aetiologie.	15
3.1 Inleiding.	15
3.2 Infectieuze aspecten.	15
3.3 Vaccinaties.	16
3.4 Intoxicaties.	17
3.5 Andere mogelijke oorzaken.	18
3.6 Samenvatting.	19
Hoofdstuk 4: Pathologie en pathogenese.	20
4.1 Pathologisch anatomische bevindingen.	20
4.2 Experimentele allergische neuritis (EAN).	20
4.3 Immunologische aspecten bij Guillain-Barré patiënten.	22
4.3.1 Stoornissen in de cellulaire immuniteit.	22
4.3.2 Stoornissen in de humorale immuniteit.	23
4.3.3 Immunosuppressie.	24
4.4 Samenvatting.	24

Deel II Beschrijving van de eigen patientengroep.	27
Hoofdstuk 5: Guillain-Barré in Groningen.	28
5.1 Inleiding.	28
5.2 Verwijspatroon.	29
5.3 Voorkomen.	29
5.4 Seizoen- en geografische invloeden.	31
5.5 Geslacht en leeftijd.	32
5.6 Vroegere ziekten.	33
5.7 Samenvatting.	33
Hoofdstuk 6: De indeling van het ziekteverloop.	34
6.1 De verschillende stadia.	34
6.2 De varianten van het syndroom van Guillain-Barré.	34
6.2.1 De recidiverende vorm.	34
6.2.2 De „chronic relapsing inflammatory polyneuropathy”.	35
6.2.3 Het syndroom van Miller-Fisher.	36
6.3 Samenvatting.	36
Hoofdstuk 7: De voorafgaande gebeurtenissen.	38
7.1 Infecties.	38
7.2 Andere bevorderende factoren.	39
7.3 Het eerste symptoom.	39
7.4 Samenvatting.	40
Hoofdstuk 8: De stoornissen in de motoriek.	41
8.1 Inleiding.	41
8.1.1 De weging van de verlamningsverschijnselen.	42
8.2 Het verloop en de ernst van de verlammingen.	42
8.2.1 De neergangsfase.	42
8.2.2 Het plateau.	42
8.2.3 De herstelfase 1.	45
8.2.4 De herstelfase 2.	46
8.2.5 De duur van de opname.	47
8.2.6 Onze „gemiddelde” patient.	47
8.3 De ataxie.	48
8.4 Het reflexpatroon.	49
8.5 Samenvatting.	50

Hoofdstuk 9: De uitval van de hersenzenuwen.	51
9.1 Inleiding.	51
9.2 De stoornissen per zenuw.	51
9.3 Samenvatting.	54
Hoofdstuk 10: De stoornissen van het gevoel.	55
10.1 Inleiding.	55
10.2 Sensibele prikkelingsverschijnselen.	55
10.3 Uitval van de vitale sensibiliteit.	56
10.4 Uitval van de gnostische sensibiliteit.	56
10.5 Samenvatting.	58
Hoofdstuk 11: De stoornissen van het autonome systeem.	60
11.1 Inleiding.	60
11.2 Blaas- en darmfunctiestoornissen.	60
11.3 Stoornissen in de zweetsecretie en de vasomotoriek.	61
11.4 De cardiovasculaire ontregelingen.	63
11.4.1 Hypertensie.	63
11.4.2 Hypotensie.	64
11.4.3 Tachycardie.	64
11.4.4 Bradycardie.	65
11.5 Samenvatting.	67
Hoofdstuk 12: De kunstmatige beademing.	68
12.1 Inleiding.	68
12.2 De dreigende respiratoire insufficiëntie.	68
12.2.1 De klinische verschijnselen.	68
12.2.2 De bepaling van de respiratoire functie.	69
12.3 Intubatie en tracheotomie.	71
12.4 De beademing.	71
12.5 De periode van ontwenning van de beademing.	74
12.6 De totale beademingsduur.	74
12.7 Samenvatting.	75
Hoofdstuk 13: Psychologische aspecten en terugblik.	77
13.1 De intensive care psychose.	77
13.2 Het langdurig ziekbed.	68
13.3 Terugblik van een aantal patienten.	78
13.4 Samenvatting.	79

Hoofdstuk 14: Complicaties en mortaliteit.	81
14.1 Inleiding.	81
14.2 Complicaties door de ziekte.	81
14.3 Complicaties van de kant van de behandeling.	82
14.4 Mortaliteit.	82
14.5 Samenvatting.	83
Hoofdstuk 15: Het hulponderzoek.	84
15.1 Inleiding.	84
15.2 Bloedmorfologie, bloedchemie en urine.	84
15.3 De liquor cerebrospinalis.	86
15.3.1 De „dissociation albumino-cytologique”.	86
15.3.2 Het eiwitgehalte.	86
15.3.3 Het celgehalte.	89
15.4 Het electrocardiogram (ECG).	90
15.4.1 Inleiding.	90
15.4.2 Eigen materiaal.	91
15.5 Zenuwgeleidingssnelheid en electromyogram (EMG).	94
15.5.1 Inleiding.	94
15.5.2 Zenuwgeleidingssnelheid.	94
15.5.3 Electromyogram (EMG).	95
15.5.4 Eigen materiaal.	95
15.6 Samenvatting.	95
Hoofdstuk 16: De therapie.	97
16.1 Inleiding.	97
16.2 Verpleegkundige aspecten.	97
16.2.1 De verzorging van de patient.	97
16.2.2 De communicatie met de patient.	98
16.2.3 Medicamenteuse ondersteuning.	98
16.3 De fysiotherapie.	99
16.4 Immunosuppressieve medicamenten.	100
16.5 Plasmawisseling.	101
16.6 De poliklinische controle.	102
16.7 Samenvatting.	103
Hoofdstuk 17: De andere polyneuropathieën.	104
17.1 De differentiele diagnose.	104
17.2 Beschrijving van 12 eigen patienten.	105
17.3 Samenvatting.	107

Deel III De restverschijnselen bij de eigen patienten.	109
Hoofdstuk 18: De eigen patientengroep.	110
18.1 Materiaal.	110
18.2 Methodes.	111
18.3 Gegevensverwerking.	112
Hoofdstuk 19: De klinische restverschijnselen in detail.	113
19.1 Plaats en ernst van de verlammingen.	113
19.1.1 Meting volgens de MRC schaal.	113
19.1.2 Dynamometrisch onderzoek.	115
19.2 De sensibele restverschijnselen.	116
19.3 De resterende reflexafwijkingen.	117
19.4 Samenvatting.	117
Hoofdstuk 20: De neurofysiologische restverschijnselen.	119
20.1 Inleiding.	119
20.2 De zenuwgeleidingssnelheden.	119
20.3 Het electromyogram (EMG).	120
20.4 Samenvatting.	121
Hoofdstuk 21: De maatschappelijke consequenties.	122
21.1 De subjectieve motorische belemmeringen.	122
21.1.1 Inleiding.	122
21.1.2 Resultaat.	122
21.2 Het dagelijks bestaan.	124
21.3 Werk en invaliditeit.	124
21.4 Samenvatting.	125
Hoofdstuk 22: De onderlinge relaties van de symptomen.	127
22.1 De relaties in de acute fase van de ziekte.	127
22.1.1 De verhouding tussen de duur van de ziektestadia.	127
22.1.2 Uitgaande van de ernst van de verlamming.	127
22.1.3 Uitgaande van de duur van het plateau.	129
22.1.4 Relaties die niet konden worden aangetoond.	129
22.2 De onderlinge relaties bij de eindtoestand.	130
22.3 Samenvatting.	130

Deel IV De resultaten van het onderzoek.	133
Hoofdstuk 23: De verschijnselen in de acute fase.	134
23.1 De klinische verschijnselen.	134
CONCLUSIE I	135
23.2 De onderlinge relaties van de symptomen.	135
CONCLUSIE II	137
CONCLUSIE III	138
Hoofdstuk 24: De restverschijnselen.	139
24.1 Inleiding.	139
24.2 De motorische restverschijnselen.	140
CONCLUSIE IV	142
CONCLUSIE V	143
CONCLUSIE VI	144
24.3 De resterende reflexafwijkingen.	145
CONCLUSIE VII	145
24.4 De sensibele restverschijnselen.	145
CONCLUSIE VIII	146
24.5 De neurofysiologische restverschijnselen.	146
CONCLUSIE IX	147
CONCLUSIE X	148
24.6 De samenhang van de restverschijnselen.	148
CONCLUSIE XI	148
Hoofdstuk 25: De maatschappelijke gevolgen.	149
CONCLUSIE XII	150
Hoofdstuk 26: De voorspelbaarheid van de restverschijnselen.	151
CONCLUSIE XIII	154
CONCLUSIE XIV	155
Het antwoord op de vraagstelling.	156
Samenvatting.	158
Summary.	160
Litteratuurverwijzingen.	162
Dankwoord.	181
Curriculum vitae.	182

DE VRAAGSTELLING.

DE NEUROLOOG:

„Een van de kenmerken van het Syndroom (van Guillain-Barré) is dat, wanneer de diagnose eenmaal is gesteld, men tegen de zieke kan zeggen dat zijn stoornissen nog zullen vermeederen, dat ze een ernstige vorm kunnen aannemen, maar dat genezing moet volgen in een niet te ververwijderde toekomst.”

(J-A Barré, 1932) (112)

DE PATIENT:

„Het begon met prikkelingen in de voeten en daarna zakte ik door de knieën. Ik zag de ernst aanvankelijk niet zo goed in totdat ik na een paar dagen helemaal verlamd was en kunstmatig beademd moest worden. De dokter zei dat het allemaal weer goed zou komen. Dat leek ook zo, na een paar maanden was ik weer thuis. Maar kijk nu eens: ik loop met een stok en met beugels, mijn bedrijf ben ik kwijt, ik kan eigenlijk niets meer. De dokter heeft veel te veel beloofd door te zeggen: alles komt weer goed.”

(Pat 71/18, 1980)

DE VRAAG:

Hoeveel van de patienten die het syndroom van Guillain-Barré in zijn ernstigste vorm doormaken en beademd moeten worden hebben neurologische restverschijnselen? Zijn deze restverschijnselen storend en belemmeren ze de patient in zijn verdere leven? Is het mogelijk in de acute fase van de ziekte te voorspellen hoe het verdere verloop zal zijn en welke patient restverschijnselen zal houden?

DEEL I HET SYNDROOM VAN GUILLAIN-BARRE.

Waarin beschreven wordt hoe in de loop der jaren het syndroom als aparte eenheid wordt onderkend en waarin wordt ingegaan op de theoretische achtergronden.

HOOFDSTUK 1 PROLOOG

1.1 De zomer van 1916.

Zomer 1916, het tweede jaar van de grote oorlog. Aan het front in Vlaanderen en Noord-Frankrijk is de loopgravenoorlog geheel vastgelopen. Daarom besluit het geallieerde opperbevel in een massale frontale aanval de Duitse linies te doorbreken. De strijd wordt ingezet door het 4e en 5e Engelse leger en het 6e Franse leger, over een 25 km breed front ter hoogte van de rivier de Somme. In de maanden juli, augustus en september worden grote charges uitgevoerd. De terreinwinst is gering; in november kunnen de geallieerden terugzien op een verschuiving van het front in oostelijke richting van enkele honderden meters tot maximaal 7 kilometers. Het verlies aan manschappen is echter zeer groot. In deze zomer verliezen de Engelsen op dit 25 km brede front 420.000 man aan doden en gewonden, de Fransen 200.000 en de Duitsers ongeveer 450.000.

De gewonden van het 6e Franse leger worden afgevoerd naar Amiens, 30 km achter de frontlijn, waar in het „Hôpital d'Avallard" een militair hospitaal is ingericht. Hier is ook een neurologische afdeling. Aan het hoofd van dit „centre neurologique" staat de kolonel G. Guillain, gesecondeerd door majoor J-A Barré en een staf van artsen waaronder A. Strohl. Guillain en Barré kennen elkaar al van voor de oorlog uit Parijs waar Guillain „professeur agrégé" is in de neurologie en Barré verbonden aan het „Hôpital de la Pitié". Het zijn drukke dagen: de aanvoer van het front is groot. Het gaat vooral om patiënten met open schedelletsels, gesloten schedelletsels („par déflagration d'explosives sans plaie exterieur") en traumatische ruggemergsletsels. Alleen al gedurende de zomermaanden van 1916 worden 225 patiënten binnengebracht met een partiele of totale dwarslaesie. Ook patiënten met niet-traumatische neurologische ziekten worden in het hospitaal opgenomen. Zo komt op 25 augustus de huzaar D.... binnen. Deze militair heeft sinds 3 weken tintelingen in de voeten met zwakte in de benen, later gevolgd door tintelingen en krachtsverlies in de handen. Bij onderzoek van de, overigens niet zieke, man worden verlammingen aan de bovenste en onderste ledematen geconstateerd, afwezige peesreflexen en een gering sensibiliteitsverlies aan handen en voeten. De spieren zijn pijnlijk bij palpatie. Strohl verricht een elektrisch onderzoek waarbij aan de benen een partiele ontaardingsreactie wordt gevonden. Ook doet hij een myografisch reflexonderzoek dat een direct spierantwoord toont van veel lagere amplitudo dan normaal en een reflexantwoord dat bijna niet meetbaar is met een veel te lange latentietijd. Er wordt een lumbale punctie verricht: de liquor is helder, bevat 2 tot 4 cellen per hokje van de telkamer en heeft een sterk verhoogd eiwit van 2,5 gr per liter. De patient wordt behandeld met absolute bedrust, massage van de ledematen en strychnine-injecties. Na enkele dagen beginnen de tintelingen te verminderen terwijl de kracht langzaam toe-

neemt. Op 5 september wordt de infanterist D... binnengebracht in het hospitaal met een bijna gelijklopende anamnese en bij onderzoek dezelfde neurologische bevindingen waaronder een verhoogd liquoreiwit (0,85 gr/L). Ook deze patient begint na een aantal dagen spontaan te verbeteren. Wanneer beide patienten op 1 oktober in goede toestand zijn ontslagen, besluit kolonel Guillain over dit bijzondere ziekteverloop een voordracht te houden op een van de wekelijkse vergaderingen van de „Société Médicale des Hôpitaux de Paris”. Dit geschiedt op vrijdag 13 november 1916, in de „Salpêtrière”, onder de titel :

„Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux”.

Georges Guillain, J-A Barré et A Strohl (186).

1.2 Biografie.

GEORGES GUILLAIN *3-3-1876,Rouaan +22-6-1961, Parijs
Medicijnen studie in Rouaan en vervolgens in Parijs. Benoemd tot „externe des hôpitaux” en in 1898 tot „interne”, o.a. bij Raymond, Landouzy en Marie. In 1902 afgestudeerd en gepromoveerd („La Forme spasmodique de la Syringomyélie”). In hetzelfde jaar een langdurige studiereis naar Amerika. Na terugkomst chef de clinique bij Joffroy in het „Asile Sainte-Anne” en bij Raymond in de „Salpêtrière”. In 1906 benoemd tot „médecin des hôpitaux” en in 1910 tot „professeur agrégé” van de medische faculteit. Van 1914 tot 1919 hoofd van het „centre neurologique” van het 6e franse leger. In 1923 benoemd aan de „Salpêtrière” tot „Professeur de la Clinique des Maladies du Système Nerveux”, als opvolger van Marie. In 1947 emeritaat. Guillain heeft vele honderden publicaties geschreven. Deze beslaan de meest uiteenlopende onderwerpen zoals anatomische onderzoeken (met Marie over het pyramidale en extrapyramidale systeem en met Bertrand over topografische anatomie), klinische onderwerpen (van syphilis tot polyradiculoneuritis), liquoronderzoek, traumatische verwondingen van hersenen en ruggemerg („travaux neurologiques de guerre”) en fysiologisch onderzoek aan peesreflexen (samen met Strohl). Het grootste deel van zijn werk is samengevat in boekvorm : 8 delen „Etudes neurologiques” (336).

JEAN- ALEXANDRE BARRE *25-5-1880, Nantes +24-4-1967, Straatsburg
Medicijnenstudie in Nantes, voortgezet in Parijs. Benoemd tot „externe” en later tot „interne des hôpitaux” bij Marie en Babinski. Promotie in 1912 („Os-

téoartrhopathie du Tabes”). Militaire dienst in 1914, eerst aan het front maar later in het neurologisch centrum van het 6e franse leger in Amiens. Na ontslag benoemd tot hoogleraar in de neurologie in Straatsburg, met als opdracht de neurologische kliniek aldaar te herorganiseren (de Elzas was in 1918 weer Frans grondgebied geworden). In 1939 met de hele medische faculteit geëvacueerd naar Clermont-Ferrand. Daar onder moeilijke omstandigheden gewerkt. In 1945 terug naar Straatsburg om de neurologische kliniek opnieuw op te bouwen. In 1950 gepensioneerd. Barré heeft meer dan 800 publicaties geschreven, de eerste jaren vooral met Guillain, later met zijn eigen medewerkers. Zijn artikelen bestrijken een groot gebied. Naast klinisch onderzoek (postencephalitisches parkinsonisme, multiple sclerose, cerebellaire abscessen, „het teken van Barré”) omvatten ze anatomisch en fysiologisch onderzoek van het vestibulaire systeem (343).

ANDRE STROHL *20-3-1887, Poitiers + 16-3-1977, Parijs

Medicijnenstudie en tegelijkertijd studie in de natuurwetenschappen te Parijs. Afgestudeerd in 1913 en kort daarop gepromoveerd („Phénomène des Raccourcisseurs”). In 1914 als militair arts gedetacheerd bij het neurologisch centrum in Amiens. In 1920 benoemd tot „Professeur agrégé de Physique biologique” in Straatsburg en het jaar daarop in Parijs. In 1924 hoogleraar in de medische fysica in Algiers. In 1925 in dezelfde functie benoemd aan de universiteit van Parijs. Emeritaat in 1957. Strohl heeft ruim 200 publicaties op zijn naam staan, evenals een groot aantal boeken. Ze gaan over de fysiologie van het circulatoire en respiratoire systeem, over het centrale zenuwstelsel en over electrofysiologie. De eerste publicaties hierover waren samen met Guillain en Barré, veel later volgt nog een boek over „Conductibilité et excitabilité électriques du nerf”. Andere boeken zijn : „La conductibilité électrique du corps humain” en „Précis de physique médicale”. In later jaren interesseert hij zich voor het isotopen-onderzoek („Isotopes radioactifs en biologie”) (177, 391).

HOOFDSTUK 2 DE AFGRENTING VAN HET SYNDROOM.

2.1 Historische inleiding.

In de eerste helft van de 19e eeuw werden alle motorische stoornissen samengebracht onder de noemer „verlamming” (palsy, paralysie, Lähmung), onverschillig of ze van cerebrale of spinale aard waren dan wel gelocaliseerd in perifere zenuw of spier. Men kende wel een aantal neurologische syndromen maar had geen idee van de werkelijke aard van deze ziekten noch van hun anatomische achtergronden. De eerste die probeert enig systeem in de neurologie te brengen is Romberg die in 1840 in zijn „Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Menschen” een splitsing aanbrengt tussen motorische stoornissen en sensibele stoornissen, zich daarbij baserend op de juist ontdekte functie van de voor- respectievelijk achterwortels. De pogingen om meer orde te brengen in de neurologische ziektebeelden worden ondersteund door de ontwikkelingen in de anatomie. Betere microscopen, meer verfijnde fixatie- en kleurmethoden bevorderen het maken van goede preparaten. Remak (1836) en Purkinje (1837) zien voor het eerst duidelijk ganglioncellen. De eerste „lange baan” in het ruggemerg wordt beschreven door Burdach; Tuerck onderkent in 1850 de pyramidebaan. Gericht onderzoek naar localisatie in het cerebrum wordt voor het eerst gedaan door Gall en Spurzheim (1810). Later volgt Jackson, aan de hand van een groot aantal patienten met partiele epilepsie.

In 1875 beschrijven Westphal en Erb tezelfder tijd de kniepeesreflex en constateren dat deze verlaagd of verhoogd kan zijn. Charcot merkt in 1882 op dat een afwezige kniepeesreflex samenhangt met poliomyelitis anterior en dat een verhoogde reflex samengaat met een „spasmodische paralyse”.

In 1855 voert Duchenne het elektrische onderzoek van het perifere zenuwstelsel in; Erb vervolmaakt dit in 1868. Het is het eerste neurologische hulponderzoek en verwerft een grote populariteit. In het begin van de 20e eeuw past elke neuroloog het dagelijks toe. Gebrekkige apparatuur verhindert het ontstaan van meer verfijnde registratiemethoden hoewel Strohl in 1916 een methodiek ontwerpt om, na een slag met een reflexhamer op een pees, de reactie uit de spier af te leiden. Het onderzoek van de liquor cerebrospinalis komt tot ontwikkeling nadat Quincke in 1891 een simpele lumbaalpunctie methode heeft beschreven. Aanvankelijk wordt in de liquor alleen maar gekeken naar de aanwezigheid van cellen en bacteriën maar later wordt ook chemisch onderzoek naar suiker en eiwitten verricht.

Door deze ontwikkelingen verbetert het inzicht in de klinische neurologie. Een groot aantal ziektebeelden wordt als functionele eenheid onderkend, zoals de tabes dorsalis (Romberg) of de multiple sclerose (Curveilhier en later Charcot). Charcot en Joffroy plaatsen het letsel van de kinderverlamming in de motorische voorhoorncel. Aran en Duchenne onderscheiden de spinale spieratrofie (1853) waarbij Luys de degeneratie van de voorhoorncellen op-

merkt. Ook de spierziekten worden afgescheiden, bij voorbeeld door Wagner (1863, polymyositis), Duchenne (1868, dystrofie) en Erb en Goldflam (1893, myasthenia gravis). Veel aandacht krijgen de letsels van individuele zenuwen, eerst door Bell in 1821 en later door Mitchell naar aanleiding van diens ervaringen in de Amerikaanse burgeroorlog (1864). Het idee dat alle perifere zenuwen tegelijkertijd kunnen zijn aangedaan komt betrekkelijk laat tot ontwikkeling. Weliswaar stelt Jackson in 1822 bij alcoholisten een syndroom vast met spierzwakte en paraesthesieën („a peculiar disease resulting from the use of ardent spirits”) maar onderkent dit niet als een ziekte van de perifere zenuwen (228). De eerste die zegt dat een verlamming „may be resident in the nervous cords themselves, or their extremities which I call their circumferential parts” is Graves in 1843 (176). Omstreeks 1865 gaat men spreken van polyneuritis. Aanvankelijk worden alleen de difterische en alcoholische vormen onderscheiden maar allengs komen er meer bij. In 1862 publiceert Lancereaux een geval van neuritis bij loodintoxicatie waarbij post mortem veranderingen in de perifere zenuwen worden gezien (269). Aan Duménil komt echter de eer toe in 1864 de eerste gedegen pathologische beschrijving te hebben gegeven van een polyneuritis („atrophie des rameaux nerveux des parties paralysées”) (130).

2.2 „A mysterious disease termed acute ascending paralysis” (174).

Een bijzondere vorm van verlamming spreekt in de 19e eeuw sterk tot de verbeelding. Dit is de vorm waarbij de verschijnselen snel progressief zijn en met een zekere wetmatigheid opstijgen van de onderste ledematen naar de bovenste terwijl soms de ademhalingsspieren worden aangedaan. Ollivier (1837) is, voor zover na te gaan, de eerste die enkele dergelijke patienten te boek stelt (351). Daarna volgen Walford (485) en Landry (270). Landry's bijdrage uit 1859 is klassiek in die zin dat hij zeer precies beschrijft hoe het ziektebeeld begint met vermoeidheid, tintelingen en soms kramp in voeten en handen. Dit wordt gevolgd door verlamningsverschijnselen in de tenen, zich uitbreidend via de voeten en benen naar het bekken, daarna van de vingers naar de handen, armen en schouders. Hierop raken de romp- en ademhalingsspieren verlamd. Tot slot vallen de spieren van keel, slokdarm en tong uit. Soms zijn er lichte sensibiliteitsstoornissen en stoornissen in de functie van de sfincteren. De dood kan optreden als gevolg van ademhalingsproblemen, meestal tussen de 8e en 10e dag. Wanneer de patient overleeft, dan gaan de verlamningsverschijnselen terug in omgekeerde volgorde als waarin ze zijn gekomen. Landry beschrijft 10 patienten, deels verzameld uit de literatuur (waaronder de twee patienten van Ollivier). Van enkelen hunner is de ziektegeschiedenis zo summier weergegeven dat niet meer is na te gaan wat er precies aan de hand was.

Twee van de 10 patienten overlijden; bij een is sectie verricht. Hierbij wordt pneumonie en pleuritis gevonden; hersenen en ruggemerg zijn normaal, de perifere zenuwen worden niet onderzocht. Kort hierop publiceert Gubler enkele soortgelijke waarnemingen (185). Pellegrino Lévi beschrijft in 1865 16 patienten en wijst er op dat het beeld ook afdalend kan verlopen (360). In het duitse taalgebied zijn het onder anderen Küssmaul (1859), Eisenlohr en Eichhorst die dergelijke patienten zien (139, 142, 266). Westphal bespreekt in 1876 vier gevallen die alle dodelijk verlopen; hij neemt aan dat er sprake is van een toxisch syndroom en plaatst het primaire letsel in het ruggemerg („acuter tödtlicher Spinallähmung”) (489). Sindsdien wordt het syndroom van Landry beschouwd als een zeer ernstige, bijna steeds fataal aflopende ziekte. Dejerine schrijft over „paralysies générales spinales à marché rapide” en wijdt daar zijn proefschrift aan (115, 116). De onzekerheid of de acute opstijgende verlamming een ruggemergsziekte is dan wel een ziekte van de perifere zenuwen blijft lang bestaan. Gowers (1886) plaatst in zijn boek de „ascending paralysis” onder de spinale ziekten (4). von Leyden onderscheidt in 1897 twee vormen: de medullaire die ruggemerg en hersenstam kan aandoen en de polyneuritische vorm (281). Dit zelfde onderscheid maakt ten onzent Wertheim-Salomonsen nog in 1911 (488). Pas langzaam dringt door, met name door het werk van Ross en Bury, dat hier sprake moet zijn van een aandoening van perifere zenuwen („regarding, as we do, Landry’s paralysis as an acute form of polyneuritis ...”) (404).

In de litteratuur van de laatste jaren van de 19e en de eerste jaren van de 20e eeuw zijn vele ziektegeschiedenissen te vinden met een „ascending paralysis”, „paralysie ascendante aiguë”, „Landrysche Lähmung”, „acute neuritis” of andere benamingen. In het Nederlandse taalgebied zijn het Meyers (1910) en Bolten (1910) die schrijven over „De verlamming van Landry” (70, 323). De samenstelling van de liquor wordt nu regelmatig onderzocht. Renon beschrijft een patient met opstijgende verlamningsverschijnselen na een influenza wiens liquor een normaal celgehalte en een verhoogd gehalte aan fibrine en albumine heeft (384). In 1916 komen Guillain, Barré en Strohl met hun twee patienten die een klassieke opstijgende paralyse hebben en waarbij het liquoreiwit sterk verhoogd is met een normale hoeveelheid cellen (186). In 1917 beschrijft Holmes onder de naam „acute febrile polyneuritis” een dergelijk syndroom (211). Hij meent dat temperatuursverhoging een onderdeel van het ziektebeeld is. Een jaar later heeft Bradford een serie soortgelijke patienten waarvan een deel duidelijk een voorafgaande infectie heeft doorgemaakt (76).

2.3 Het syndroom van Guillain-Barré.

Wanneer Guillain, Barré en Strohl in 1916 hun twee patienten met een opstijgende polyradiculoneuritis publiceren, menen zij dat het hier een apart syn-

droom betreft, gekenmerkt vooral door een eiwitverhoging in de liquor bij een normaal liquoorcelgehalte (de „dissociation albumino-cytologique”). Bovendien benadrukken zij de gunstige prognose. Marie beschrijft iets later drie soortgelijke patienten en in de volgende jaren komen er nog meer dergelijke publicaties (90, 173, 187, 301). Thomas bespreekt in 1925 een patient met een opstijgende perifere paralyse; zijn enige referentie is overigens naar de acute febrile polyneuritis van Gordon Holmes (467). Gelukkig is Barré onder zijn gehoor die in de discussie na afloop hem kan verwijzen naar de publicatie uit 1916. Voor zover na te gaan zijn Draganesco en Claudian in 1927 de eersten die, in de titel van een lezing, spreken over „Het syndroom van Guillain en Barré” (128). Beide auteurs zijn overigens woonachtig in Boekarest en daarom niet op de vergadering in Parijs aanwezig. Hun voordracht wordt door een ander gehouden, namelijk door professor Barré. In de nu volgende jaren komt men het eponym „Guillain-Barré” steeds vaker tegen in de literatuur, eerst in de franstalige, later ook daarbuiten. Opvallend is dat de naam van Strohl vanaf het begin wordt weggelaten. Guillain en Barré ontkennen zijn bijdrage niet (wanneer de oorspronkelijke publicatie genoemd wordt spreken zij steeds van „notre collaborateur Strohl” of „notre ami Strohl”) maar ook zij gebruiken als eponym „het syndroom van Guillain-Barré”. Uit die jaren ken ik slechts een publicatie handelende over „het syndroom van Guillain-Barré-Strohl” (388). Omstreeks 1950 komt men deze benaming veel vaker tegen, vooral in de Amerikaanse literatuur. Het verdwijnen van Strohl's naam is wel te begrijpen als men zijn verdere leven beziet. Na 1918 heeft hij niet meer met Guillain gewerkt en na 1921 niet meer met Barré. In de jaren dat het eponym opgeld begint te doen is Strohl al druk bezet met zijn eigen specialisatie (de medische fysica) en verblijft hij zelfs voor een deel van de tijd buiten Frankrijk. Bovendien is zijn bijdrage - de techniek van de reflexmeting - al spoedig in gebruik geraakt.

De vraag of een patient, lijdende aan een opstijgende verlamming, wel of geen koorts mag hebben, raakt op de achtergrond. De meeste auteurs, waaronder Guillain zelf, menen dat een lichte temperatuursverhoging in het begin wel kan voorkomen.

Moeilijker ligt de relatie ten opzichte van de opstijgende verlamming van Landry. Dit ziektebeeld wordt door sommigen beschouwd als een aparte, op zich zelf staande polyneuropathie, met voornamelijk motorische uitvalsverschijnselen en een meestal dodelijke afloop. Dit in tegenstelling tot het syndroom van Guillain-Barré waarbij ook sensibele stoornissen voorkomen en waarbij de afloop gunstig is. Deze visie, die gedeeld wordt door Guillain, blijft lang bestaan en wordt nog in 1958 genoemd door Biemond in zijn boek over ruggemergs- en perifere zenuwziekten (64). In 1948 onderzoeken echter Haymaker en Kernohan de literatuur, vergelijken de gegevens uit vele series

Landry patienten met die van Guillain-Barré patienten en concluderen tenslotte dat dit een en hetzelfde ziektebeeld is (200). Hun voornaamste argumenten zijn dat slechts 20 procent van de Landry patienten overlijdt terwijl er ongeveer evenveel fataal aflopende Guillain-Barré gevallen voorkomen en dat Landry patienten wel degelijk sensibiliteitsstoornissen kunnen hebben.

In de nu volgende jaren spreekt men niet alleen meer van het syndroom van Guillain-Barré maar ook van Landry-Guillain-Barré en zelfs van Landry-Guillain-Barré-Strohl. Bovendien ontstaat een groot aantal benamingen die geënt zijn op het idee van polyneuritis of neuropathie. Ze variëren van „Infective neuronitis” tot „Acute idiopathic polyneuropathy”. Pullen slaagt er in 1946 in om 25 verschillende synoniemen voor het syndroom te vinden; waarschijnlijk is de lijst nu nog langer (378).

2.4 De kenmerken van het syndroom.

2.4.1 Geschiedenis.

Guillain, Barré en Strohl noemen in hun publicatie als belangrijkste kenmerken :

- motorische stoornissen,
- afwezige peesreflexen met aanvankelijk behouden huidreflexen,
- paraesthesieën met slechts geringe objectieve stoornissen in de sensibiliteit,
- pijn bij druk op de spieren,
- „dissociation albumino-cytologique” in de liquor,
- geringe afwijkingen bij electrisch onderzoek van zenuw en spier,
- een gunstige prognose.

De „dissociation albumino-cytologique” en de goede prognose vormen volgens hen de kern van het syndroom. In 1936 schrijft Guillain een groot, gedetailleerd artikel in de „Archives of Neurology and Psychiatry” waarin hij 10 nieuwe patienten presenteert (189). De symptomatologie wordt in extenso besproken, maar komt ongeveer neer op de criteria van 1916:

- soms is er een voorafgaande infectie met malaise, keelpijn of diarree,
- motorische stoornissen met hypotonie, zich meestal uitbreidend van benen naar romp naar armen,
- afwezige peesreflexen; huidreflexen eerst behouden maar later verdwijnend,
- paraesthesieën en lichte, distaal gelocaliseerde, sensibele uitval; gnostische stoornissen niet ongewoon,
- pijn op te wekken door druk op spieren of rek aan zenuwen,
- lichte mictiestoornissen,
- hersenzenuwuitval, voornamelijk van de nervus facialis,

- eiwitverhoging zonder celverhoging in de liquor; in de colloïdale reacties een uitslag in de meningitische zone,
- lichte afwijkingen bij electrisch onderzoek,
- een gunstige prognose.

In hetzelfde jaar publiceren Guillain en Barré een geharnast artikel in de „Revue Neurologique”: „Quelques remarques sur notre syndrome de radiculo-névrite” (190). Ze benadrukken hierin opnieuw de gunstige prognose en gaan zover het bestaan van twee virussen te postuleren, een als veroorzaker van het goedaardige syndroom van Guillain-Barré, een tweede voor de fataal verlopende gevallen. Dit leidt tot een scherpe discussie met Alajouanine wiens pupil Boudin zojuist een patient heeft beschreven met een klassieke opstijgende verlamming en een dissociatie in de liquor maar met een dodelijke afloop als gevolg van respiratoire insufficiëntie (74). Alajouanine gelooft niet dat het twee verschillende ziekten zijn: „Une fièvre typhoïde qui aboutit à la mort n'est pas une maladie différente de celle qui guérit. Une polynévrite qui meurt est elle de ce fait seul, une affection différente de celle qui guérit ?” Op 18 december 1937 is er in Brussel een symposium geheel gewijd aan het syndroom van Guillain-Barré. Sprekers uit Frankrijk, België en Nederland geven hun visie. De vorm waarin hersenzenuwuitval overweegt krijgt een plaats in het syndroom. Twee sprekers melden het optreden van dodelijk verlopende gevallen (69, 105). In de slotconclusie geven Guillain en Barré schoorvoetend toe dat een fatale afloop inderdaad tot de mogelijkheden behoort. („Il faut accepter les faits et ne rien nier en clinique, une telle négation ne serait pas scientifique”) (191). Overigens is dit ook maar relatief. In later jaren blijkt het technisch mogelijk de functie van de ademhalingsspieren tijdelijk machinaal over te nemen zodat de Guillain-Barré patient met respiratoire problemen ook door deze fase heen kan worden geholpen. Dit toont aan dat de prognose - zelfs van deze zeer ernstige gevallen - quoad vitam toch gunstig mag worden genoemd.

In de jaren volgend op het Brusselse congres begint het syndroom uit te dijen. Het voorkomen van ataxie wordt geïnterpreteerd als een centrale stoornis. Guillain meent in 1936 nog dat alle ataxie als een perifere gnostische stoornis verklaard kan worden; in 1953 spreekt hij echter van „de cerebellaire vorm” (193). Ook het aanwezig zijn van pyramidebaansymptomen vormt geen belemmering meer de diagnose te stellen. Baker schrijft over „Guillain-Barré syndrome: encephalo-myelo-radiculitis” (46). Barré zelf draagt bij tot de verwarring door in 1943 vier patienten te publiceren die naast perifere ook centraal motorische stoornissen hebben (52). In 1947 melden Haymaker en Kernohan de klinische en pathologische bevindingen van 50 fataal verlopen gevallen van acute opstijgende paralyse (200). Ook in hun materiaal wordt gewag gemaakt van pyramidebaansymptomen (levendige reflexen, voetzoolreflex

volgens Babinski, knieclonus). In het sectiemateriaal zijn echter ternauwernood aanwijzingen voor ruggemergsbeschadiging aanwezig. In 1960 hebben Osler en Sidell genoeg van de verwarring (353). Zij herformuleren Guillains oorspronkelijke criteria, scherpen ze nog wat aan en komen zo tot twaalf voorwaarden waar men rekening mee moet houden bij het stellen van de diagnose. Hun criteria zijn zeer streng (sluiten bijvoorbeeld ernstige blaasfunctiestoornissen en matig tot ernstige sensibiliteitsstoornissen geheel uit). Wanneer men Oslers criteria toepast op de door Guillain in 1936 beschreven 10 patienten, dan zou bijna de helft van die patienten geen syndroom van Guillain-Barré gehad hebben. Deze criteria vinden dan ook weinig ingang. In de volgende jaren maakt menig onderzoeker zijn eigen voorwaarden waarbij als grote lijnen meestal worden aangehouden:

- het betreft een subacute, voornamelijk motorische polyradiculoneuropathie,
- het dieptepunt moet binnen zekere tijd bereikt zijn,
- alle andere oorzaken van acute polyneuropathie moeten uitgesloten zijn.

Over de details bestaat geen overeenstemming: het dieptepunt moet bereikt zijn binnen 3 weken (315, 330), 4 weken (93, 405), 8 weken (289) of 2 maanden (306, 436, 490); lichte verschijnselen van centrale aard sluiten de diagnose uit (136), of pleiten er niet tegen (92, 157, 289); sensibele stoornissen moeten miniem zijn (353), mogen zich niet uitstrekken tot de romp (436), kunnen zeer uitgesproken zijn (306); het liquoreiwit is niet van belang (297, 436), moet verhoogd zijn (289, 310); het celgehalte in de liquor moet $< 5/\text{mm}^3$ zijn (412), $< 10/\text{mm}^3$ (310), $< 100/\text{mm}^3$ (436). Sommige auteurs sluiten bovendien patienten uit die een Mononucleosis Infectiosa doormaakten als voorafgaande infectie (291, 303, 315, 486). De verschillende door bovengenoemde auteurs beschreven series zijn dan ook niet goed vergelijkbaar. Anderen pleiten bovendien nog voor een uitbreiding van de grenzen van het syndroom door het opnemen van chronische en recidiverende gevallen (459) of het aanwezig laten zijn van uitgesproken centraal motorische stoornissen (371).

2.4.2 *Huidige criteria.*

In 1978 formuleert een comité van het „National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke” (NINCDS) nieuwe voorwaarden voor de diagnose Syndroom van Guillain-Barré (39). Deze voorwaarden bestaan uit vier hoofdgroepen die op hun beurt weer onderverdeeld zijn (Fig. 2.1). De hoofdgroepen zijn:

- I verschijnselen vereist voor de diagnose
 - progressieve motorische uitval van meer dan een ledemaat,
 - areflexie,

Criteria for Diagnosis of Guillain-Barré Syndrome

Diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome have been established by an ad hoc NINCDS committee. Because Guillain-Barré diagnosis is descriptive, the criteria are expected to help neurologists and nonneurologists recognize the syndrome's diagnostic boundaries.

Drafting of the guidelines was precipitated in part by the increased incidence of Guillain-Barré syndrome in 1977 associated with the swine flu vaccine and by the possibility of an increased incidence this year with the newly developed Russian flu vaccine. When asked for diagnostic criteria by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (planning Russian flu vaccine studies) and by the Center for Disease Control (planning vaccine-related epidemiological studies), Dr Tower requested that a committee chairman be appointed by the American Academy of Neurology and the American Neurological Association.

Consensus was achieved on the criteria that follow by committee members Arthur K. Asbury, MD, University of Pennsylvania (Committee Chairman); Barry G. W. Arnason, MD, University of Chicago; Herbert R. Karp, MD, Emory University; and Dale E. McFarlin, MD, NINCDS.

Definition of Guillain-Barré Syndrome and Criteria for Diagnosis

Guillain-Barré syndrome is a recognizable entity for which the basis for diagnosis is descriptive in our present state of knowledge. The features which allow a diagnosis include clinical, laboratory, and electrodiagnostic criteria. The problem is not with recognition of a typical case, but with knowing the boundaries by which the core disorder is delimited. The following criteria are established, in light of current knowledge and opinion, to define those limits.

The presence of preceding events is frequent, but they are not essential to the diagnosis. Most commonly, preceding events are viral infections, but the association of Guillain-Barré syndrome with preceding surgery, inoculations, and mycoplasma infections is also known. In addition, Guillain-Barré syndrome occurs more frequently than by chance in the setting of preexisting illnesses such as Hodgkin's disease, lymphoma, or lupus erythematosus. Many patients with Guillain-Barré syndrome will have no history of any of these events, and the diagnosis should be made independent of them.

I. Features Required for Diagnosis

- A. Progressive motor weakness of more than one limb. The degree ranges from minimal weakness of the legs, with or without mild ataxia, to total paralysis of the muscles of all four extremities and the trunk, bulbar and facial paralysis, and external ophthalmoplegia.
- B. Areflexia (loss of tendon jerks). Universal areflexia is the rule, though distal areflexia with

definite hyporeflexia of the biceps and knee jerks will suffice if other features are consistent.

II. Features Strongly Supportive of the Diagnosis

A. Clinical features (ranked in order of importance)

1. Progression. Symptoms and signs of motor weakness develop rapidly but cease to progress by four weeks into the illness. Approximately 50% will reach the nadir by two weeks, 80% by three weeks, and more than 90% by four weeks.
2. Relative symmetry. Symmetry is seldom absolute, but usually, if one limb is affected, the opposite is as well.
3. Mild sensory symptoms or signs.
4. Cranial nerve involvement. Facial weakness occurs in approximately 50% and is frequently bilateral. Other cranial nerves may be involved, particularly those innervating the tongue and muscles of deglutition, and sometimes the extraocular motor nerves. On occasion (less than 5%), the neuropathy may begin in the nerves to the extraocular muscles or other cranial nerves.
5. Recovery. It usually begins two to four weeks after progression stops. Recovery may be delayed for months. Most patients recover functionally.
6. Autonomic dysfunction. Tachycardia and other arrhythmias, postural hypotension, hypertension, and vasomotor symptoms, when present, support the diagnosis. These findings may fluctuate. Care must be exercised to exclude other bases for these symptoms, such as pulmonary embolism.
7. Absence of fever at the onset of neuritic symptoms.

Variants (not ranked)

1. Fever at the onset of neuritic symptoms.
2. Severe sensory loss with pain.
3. Progression beyond four weeks. Occasionally, a patient's disease will continue to progress for many weeks longer than four or the patient will have a minor relapse.
4. Cessation of progression without recovery or with major permanent residual deficit remaining.
5. Sphincter function. Usually the sphincters are not affected, but transient bladder paralysis may occur during the evolution of symptoms.
6. Central nervous system involvement. Ordinarily, Guillain-Barré syndrome is thought of as a disease of the peripheral nervous system.

Evidence of central nervous system involvement is controversial. In occasional patients, such findings as severe ataxia interpretable as cerebellar in origin, dysarthria, extensor plantar responses, and ill-defined sensory levels are demonstrable, and these need not exclude the diagnosis if other features are typical.

B. Cerebrospinal fluid features strongly supportive of the diagnosis

1. CSF protein. After the first week of symptoms, CSF protein is elevated or has been shown to rise on serial lumbar punctures.
2. CSF cells. Counts of 10 or fewer mononuclear leukocytes/mm³ in CSF.

Variants

1. No CSF protein rise in the period of one to ten weeks after the onset of symptoms (rare).
2. Counts of 11 to 50 mononuclear leukocytes/mm³ of CSF.

C. Electrodiagnostic features strongly supportive of the diagnosis

Approximately 80% will have evidence of nerve conduction slowing or block at some point during the illness. Conduction velocity is usually less than 60% of normal, but the process is patchy and not all nerves are affected. Distal latencies may be increased to as much as three times normal. Use of F-wave responses often gives good indication of slowing over proximal portions of nerve trunks and roots. Up to 20% of patients will have normal conduction studies. Conduction studies may not become abnormal until several weeks into the illness.

III. Features Casting Doubt on the Diagnosis

1. Marked, persistent asymmetry of weakness.
2. Persistent bladder or bowel dysfunction.
3. Bladder or bowel dysfunction at onset.
4. More than 50 mononuclear leukocytes/mm³ in CSF.
5. Presence of polymorphonuclear leukocytes in CSF.
6. Sharp sensory level.

IV. Features That Rule Out the Diagnosis

1. A current history of hexacarbon abuse (volatile solvents; *n*-hexane and methyl *n*-butyl ketone). This includes huffing of paint lacquer vapors or addictive glue sniffing.
2. Abnormal porphyrin metabolism indicating a diagnosis of acute intermittent porphyria. This would manifest as increased excretion of porphobilinogen and δ -aminolevulinic acid in the urine.
3. A history or finding of recent diphtheritic infection, either faucial or wound, with or without myocarditis.
4. Features clinically consistent with lead neuropathy (upper limb weakness with prominent wrist drop; may be asymmetrical) and evidence of lead intoxication.
5. The occurrence of a purely sensory syndrome.
6. A definite diagnosis of a condition such as poliomyelitis, botulism, paralysis, or toxic neuropathy (e.g., from nitrofurantoin, dapsone, or organophosphorus compounds), which occasionally may be confused with Guillain-Barré syndrome.

Figuur 2.1

Diagnostische criteria van het syndroom van Guillain-Barré (overgenomen met toestemming uit de „Annals of Neurology 1987;3:565-566”).

- II verschijnselen die de diagnose krachtig ondersteunen,
- III verschijnselen die doen twifelen aan de diagnose,
- IV verschijnselen die de diagnose uitsluiten.

Hoewel niet iedereen het er mee eens is (Poser bijvoorbeeld is bang dat men een aantal atypisch verlopende gevallen zal missen (372)) worden deze criteria sindsdien toch regelmatig gebruikt. Het bezwaar blijft echter dat ze berusten op klinische gronden en niet op een aetiologische benadering. In het in de volgende bladzijden beschreven onderzoek is regelmatig sprake van het syndroom van Guillain-Barré. Als criteria heb ik daarbij aangehouden de, iets gemodificeerde, NINCDS eisen, namelijk :

- progressieve motorische uitval van meer dan een ledemaat,
- areflexie,
- dieptepunt bereikt binnen vier weken,
- andere bekende oorzaken van polyneuropathie moeten uitgesloten zijn.

2.5 Samenvatting.

Tussen 1820 en 1880 ontwikkelt zich vanuit een rommelige vergaarbak vol „verlammingen” een bruikbare neurologische syndromenleer, gegrondvest op anatomische en fysiologische kennis. In deze jaren duikt steeds weer in de literatuur het beeld op van de acute opstijgende verlamming. Een deel van deze casuïstiek is erg summier; toch zijn er duidelijke gevallen van een acute, ascenderende paralyse die soms tot de dood leidt als gevolg van ademhalingsverlamming maar die in andere gevallen, na een korte stationaire fase, in omgekeerde volgorde weer verbetert. Eerst is er onzekerheid over het pathologisch anatomisch substraat van deze opstijgende verlamming maar allengs wordt duidelijk dat het een acute polyradiculoneuritis betreft. Omstreeks 1916 worden de typische liquorafwijkingen (de dissociation albumino-cytologique) en de vaak aan de ziekte voorafgaande infectie beschreven. De rol van Guillain en Barré is geweest dat zij steeds weer wijzen op het belang van het liquoronderzoek voor de diagnose en tegelijkertijd de gunstige prognose benadrukken. Juist door deze voortdurende herhaling is hun naam langzamerhand aan het syndroom verbonden. Het optreden van dodelijke gevallen als gevolg van respiratoire insufficiëntie is niet in overeenstemming met de gunstige prognose maar later zal blijken dat door tijdelijke overneming van de ademfunctie ook dit probleem overwonnen kan worden. Het ontbreken van scherpe criteria om het ziektebeeld af te grenzen geeft nogal wat verwarring en ook contaminatie van het oorspronkelijke syndroom. De huidige criteria (1978, NINCDS) zijn betrekkelijk ruim en alleen gegrondvest op klinische bevindingen. Soms krijgt een syndroom de naam van de eerste beschrijvers om daarna, wanneer meer bekend is over aetiologie en pathologie, benoemd te worden naar de eigenlijke oorzaak. Zolang over de aetiologie van de acute opstijgende polyradiculoneuritis nog onvoldoende duidelijkheid bestaat lijkt het mij gerechtvaardigd dit ziektebeeld te benoemen als „het Syndroom van Guillain-Barré”.

HOOFDSTUK 3 AETIOLOGIE.

3.1 Inleiding.

Aanvankelijk neemt men aan dat een toxine de veroorzaker is van de acute opstijgende paralyse (489). Daarna komt het idee dat een infectieus agens een oorzakelijke rol speelt. Buzzard slaagt er in 1903 zelfs in een bacterie te kweken uit de dura mater van een patient met de paralyse van Landry; hij noemt deze „micrococcus thecalis” (86). Ook later zijn er meldingen van de isolatie van een of ander microorganisme uit de liquor van Guillain-Barré patienten (58, 358). Dit zijn echter geïsoleerde gevallen die nooit gereproduceerd zijn. Guillain en Barré, evenals hun tijdgenoten Holmes en Bradford en vele anderen na hen, beschouwen een virus als de oorzaak van de ziekte (51). Dechaume (1932) houdt het op een virale aandoening van de cellen van Schwann en spreekt van „Schwannitis” (112). Deze „infectieuze” hypothese is nooit bevestigd. In de loop der jaren zijn vele systematische pogingen in het werk gesteld om een bacterieel of viraal agens te kweken, doch zonder succes. Ook het overbrengen van de ziekteverschijnselen op proefdieren door injecties met bloed of liquor is nooit gelukt.

Omstreeks 1950 ontstaat het idee dat een allergische of autoimmune reactie een rol speelt (31, 145, 156, 312). Dit wordt stevig onderbouwd wanneer Waksman en Adams in 1955 een, op een Guillain-Barré lijkende neuritis oproepen bij proefdieren door deze te immuniseren met een extract uit perifere zenuwweefsel (484). In 1963 vindt Melnick antilichamen tegen perifere zenuwweefsel bij Guillain-Barré patienten (320), in 1969 wijst Arnason op een eventuele cellulaire component (36). Sindsdien wordt het syndroom van Guillain-Barré beschouwd als een autoimmuun proces gericht tegen myeline van de eigen perifere zenuwen.

3.2 Infectieuze aspecten.

Toch lijkt het syndroom wel degelijk op een of andere wijze verband te houden met virale infecties. Bij ongeveer de helft tot twee derde van de patienten gaat namelijk een virusinfectie een tot vier weken vooraf aan de klinische verschijnselen van de polyneuritis (30, 92, 244, 271, 289, 310, 315, 381). De patient is dan net een paar dagen genezen van het virale infect wanneer de verlammingverschijnselen uitbreken. Deze virusinfectie wordt meestal beschreven als griepachtig met vooral keelklachten (angina, „sore throat”). Ook acute perioden van diarree komen voor als tekenen van een voorafgaand infect. Het lukt echter lang niet altijd bij deze patienten vast te stellen wat voor virus in het spel is. Lukt dit wel dan blijken het opvallend vaak herpes-virussen te zijn zoals cytomegalievirus, Epstein-Barr-virus of het varicellen-zoster-virus (103, 181,

205, 263, 417, 483). Herpes-simplex-virus is echter zeer zeldzaam (160, 322). Dowling en Cook vinden bij bijna een kwart van hun Guillain-Barré patiënten een voorafgaande herpesinfectie (125). Echo- en coxsackie-virussen worden eveneens herhaaldelijk geïsoleerd bij Guillain-Barré patiënten; dit zijn echter virussen die ook regelmatig asymptomatisch circuleren in de bevolking zodat dit verband geen betekenis hoeft te hebben (125). Een publicatie meldt dat echo-virussen even vaak voorkomen bij Guillain-Barré patiënten als in een controlegroep (290). Andere mogelijke voorafgaande infecties zijn mazelen, rode hond, bof, hepatitis A, B en non-A-non-B, influenza A en B en parainfluenza. Dit wordt uitsluitend vermeld in „case histories”; series zijn nooit beschreven. Het is heel goed mogelijk dat het grotendeels „toevalstreffers” zijn. Arnason meent dat de relatie met cytomegalievirus en Epstein-Barr-virus de enige bewezen relatie is terwijl die met varicellen- zoster-, mazelen-, bof- en hepatitis-virus mogelijk is. De rest is twijfelachtig (37). Al de geassocieerde virussen zijn min of meer neurotroop. Ze hebben bovendien meestal een envelop en neigen er toe gastheercelmembraan op te nemen in hun envelop. Deze virussen veroorzaken echter normaliter sterk van elkaar verschillende ziektebeelden. Het is daarom niet waarschijnlijk dat ze door een directe invasie van perifere zenuwen allen een zo identieke polyneuropathie oproepen. Waarschijnlijker is dat ze deze werking indirect uitoefenen doordat ze een mechanisme op gang brengen in de zin van een autoimmuun reactie tegen door virus beschadigde delen van de gastheercel.

Niet alleen na virusinfecties komt een syndroom van Guillain-Barré voor, maar ook na mycoplasma pneumoniae-infecties (37, 166). Mycoplasma heeft net zoals de bovengenoemde virussen een grote neiging tot binding met de gastheercelmembraan. Recent zijn enkele publicaties verschenen dat een syndroom van Guillain-Barré kan optreden na infecties met campylobacter jejuni (99, 328, 385, 390). Deze gramnegatieve staaf veroorzaakt een gastro-enteritis. Onlangs zijn bij 38% van de patiënten met een acute polyradiculoneuropathie serologisch aanwijzingen gevonden voor een recente campylobacter-infectie, deels zonder dat er een klinisch manifeste enteritis was geweest (240). Het is niet bekend of deze bacterie een speciale relatie heeft tot celmembranen. Wel zou ze een neurotoxine kunnen afscheiden (240). Zeer zeldzaam worden ook andere microbiele infecten beschreven in verband met het syndroom van Guillain-Barré: typhus, paratyphus, brucellose, tularaemie, toxoplasmose (37, 431). Deze relaties kunnen berusten op gewone „toevalstreffers”.

3.3 Vaccinaties.

Neurologische complicaties na vaccinatie tegen rabies, variërend van een acute demyeliniserende encephalitis tot een acute demyeliniserende polyradi-

culoneuritis, zijn beschreven zolang er tegen deze ziekte wordt ingeënt. De eerste vaccins waren bereid uit zenuwweefsel, met name uit ruggemerg en wortels. Ongetwijfeld is de aanwezigheid van centraal of perifeer myeline in deze vaccins verantwoordelijk geweest voor een allergische encephalitis of allergische neuritis (204). Deze bijwerkingen treden niet op wanneer vaccins worden gebruikt die gemaakt zijn van virus gekweekt in eieren of van menselijk diploid cel vaccin (62).

Ook na andere vaccinaties is wel eens een syndroom van Guillain- Barré beschreven, zoals na inenting tegen difterie en tetanus en tegen poliomyelitis, rode hond of mazelen (37). Dit alles is zeer incidenteel; de frequentie van deze ziektegevallen komt waarschijnlijk niet uit boven de gewone trefkans zonder voorafgaande vaccinatie.

In de herfst van 1976 wordt Amerika opgeschrikt doordat de frequentie van het syndroom van Guillain-Barré sterk lijkt toe te nemen bij mensen zojuist ingeënt met een nieuw influenzavaccin (bestaande uit A/New Jersey 76, soms samen met A/Victoria) (419). Daarvoor waren er slechts zeer sporadisch meldingen van een acute polyradiculoneuropathie na influenzavaccinatie (279). De gevaccineerden van eind 1976 blijken echter een 5 maal grotere kans te hebben om het syndroom van Guillain-Barré te krijgen dan de ongevaccineerden (79, 302). Het betreft overigens verschillende types vaccin van verschillende fabrikanten (302). De oorzaak van deze Amerikaanse „swine flu disaster” is nooit duidelijk geworden. Men heeft uiteraard overwogen of de vaccins verontreinigd waren met chemische stoffen of myeline, maar heeft hiervoor slechts incidenteel aanwijzingen gevonden (427). Dezelfde vaccins werden in Europa (onder andere in Nederland) gebruikt zonder dat de incidentie van het syndroom toenam (144). In later jaren is na influenzavaccinatie nooit meer een dergelijke Guillain-Barré explosie waargenomen (242). Tegenwoordig wordt in de Amerikaanse literatuur overigens getwijfeld aan de ernst van de epidemie in 1976-1977, onder andere op grond van onjuist gehanteerde criteria en een niet gestandaardiseerde verzameling van neurologische informatie: „Swine influenza vaccin and Guillain-Barré syndrome. Epidemic or artifact ?” (265). De zaak is in Amerika verplaatst naar de rechtszalen; in totaal zijn 4000 schadeclaims ingediend tot een bedrag van 3 miljard dollar (40).

3.4 Intoxicaties.

Een enorm aantal chemische substanties - waaronder medicamenten - kan een perifere neuropathie veroorzaken. De meeste van deze polyneuropathieën zijn axonaal van karakter en hebben een chronisch of subacuut verloop waardoor ze niet verward kunnen worden met een acute polyradiculoneuritis. Af en toe komt men echter publicaties tegen over medicamenteus veroorzaakte syndromen van Guillain-Barré. Een aantal kan terzijde worden gelegd als een

gewone toxische polyneuropathie waarvoor het eponym Guillain-Barré ten onrechte is gebruikt (153). Er zijn echter enkele patienten wier polyradiculoneuropathie geheel verloopt volgens de gevestigde criteria en waar een duidelijk causaal verband lijkt te bestaan tussen een medicament en het uitbreken van de verschijnselen (120, 137, 249). In de franstalige literatuur wordt regelmatig gewag gemaakt van Guillain-Barré-achtige syndromen na het gebruik van „Maleate de perhexiline”, een medicament gebruikt bij hartpatienten (356). Onlangs is in Nederland en ook elders in Europa het antidepressivum „Zimeldine” uit de handel genomen omdat de gebruikers een 25 maal grotere kans hadden op het krijgen van een acute polyradiculoneuropathie (146). Ook na myelografie en na epidurale anaesthesie zijn acute polyradiculoneuropathieën beschreven (253, 447). In een van deze gevallen is met behulp van migratie- inhibitie-factor en lymfocyten-transformatie een overgevoeligheid voor perifere zenuwweefsel aangetoond (253). Het zou kunnen zijn dat een traumatisch of chemisch veroorzaakte myelinebeschadiging bij bepaalde patienten een allergische neuritis kan oproepen.

3.5 Andere mogelijke oorzaken.

In 5% van de gevallen gaan operatieve ingrepen vooraf aan een syndroom van Guillain-Barré (35, 420). Dit kunnen alle mogelijke ingrepen zijn, variërend van tandextracties tot osteosynthese van de tibia (165). De oorzaak van deze relatie is niet duidelijk. De gedachte dat bij de operatie een zenuw wordt beschadigd en myeline vrijkomt wat dan een allergische neuritis oproept, lijkt te simpel. Mogelijk reageert het immuunapparaat in normale gevallen niet klinisch waarneembaar maar in bijzondere gevallen wel duidelijk met een gestoorde immunologische reactie op de stress van een operatie (432).

Een aantal Guillain-Barré gevallen treedt op bij patienten die een maligne proces hebben. Getallen hierover zijn niet bekend maar er lijkt een relatie te bestaan, met name met de ziekte van Hodgkin (29, 238, 257). Lisak vindt bij dergelijke patienten een partiële immunosuppressie (285). Waarom juist bij geïmmunosupprimeerde patienten een immunologisch geïnitieerd proces ontstaat is niet duidelijk. Mogelijk komt bij hen een autoimmuunreactie op gang die anders juist in bedwang wordt gehouden. Ook bij actief geïmmunosupprimeerde patienten (bijvoorbeeld bij transplantatiepatienten) wordt sporadisch een acute polyradiculoneuritis gezien (47).

Onlangs zijn enkele patienten beschreven met een klassiek Guillain-Barré syndroom die geïnfecteerd bleken te zijn met het „Humane Immunodeficientie Virus” (HIV). De relatie is waarschijnlijk dat door het HIV virus de cellulaire immuniteit van deze patienten was verstoord. Het syndroom van Guillain-Barré moet hier worden opgevat als een „opportunistische” gebeurtenis

(102, 114, 362). Daarnaast kan het HIV virus zelf ook een subacuut verloopende polyneuropathie veroorzaken, mogelijk als gevolg van een directe invasie van de zenuw (87).

Eveneens kan een syndroom van Guillain-Barré optreden tijdens de zwangerschap. Nelson verzamelde in 1985 uit de obstetrische literatuur 29 gevallen maar ongetwijfeld zijn het er veel meer geweest (338). In een aantal neurologische series wordt - vaak min of meer terloops - gewag gemaakt van zwangere Guillain-Barré patienten (92, 310). Het verloop van de ziekte lijkt niet te worden beïnvloed door de graviditeit en omgekeerd wordt de toestand van moeder en kind niet ongunstig beïnvloed door de ziekte. Bijna alle neonaten (96%) waren gezond en ontwikkelden zich normaal (338). Het is niet duidelijk of het syndroom van Guillain-Barré vaker voorkomt dan verwacht in de graviditeit. Tijdens de zwangerschap bestaat in de cellulaire immuniteit een veranderde verhouding tussen T-helper en T-suppressor cellen (441). Dergelijke verschuivingen zijn ook gezien bij Guillain-Barré patienten (zie Hoofdstuk 4.3). Misschien dat door deze verstoorde verhoudingen een autoimmuunproces sneller op gang kan komen.

Tot slot zijn patienten beschreven bij wie een syndroom van Guillain-Barré ontstaat in aansluiting aan insectenbeten of ook wel na koortstherapie of koortsende transfusiële reacties (37, 43, 389). Zeer zelden ziet men het syndroom optreden in samenhang met andere autoimmuunziekten (bijvoorbeeld arteriitis temporalis, lupus erythematoses, thyroiditis van Hashimoto) of samen gaand met neurologische afwijkingen waarbij een immunologische component een rol speelt zoals multiple sclerose en myasthenia gravis (37, 57, 260, 325, 413).

3.6 Samenvatting.

Het Syndroom van Guillain-Barré wordt beschouwd als een autoimmuunproces gericht tegen het myeline van de eigen perifere zenuwen. Het duidelijkste ligt deze relatie bij vaccins die verontreinigd zijn met perifeer myeline. Ook kan het proces op gang komen korte tijd na een infectie met virussen (of andere organismen) die neurotoxische eigenschappen hebben en die gewoon zijn gastheer cel membraan (welke perifeer myeline bevat) op te nemen in hun envelop. De immunoreactie van het lichaam richt zich dan niet alleen tegen dat agens maar ook tegen het eigen perifere myeline. Een aantal nogal specifieke factoren, zoals stress of (andere) verstoringen in de immunologische verhoudingen, lijken het ontstaan van een dergelijk proces te kunnen bevorderen.

HOOFDSTUK 4 PATHOLOGIE EN PATHOGENESE.

4.1 Pathologisch anatomische bevindingen.

De perifere zenuwen van een Guillain-Barré patient zijn op het oog niet afwijkend. Het vroeger wel opgemerkte oedeem blijkt lang niet altijd aanwezig. Bij microscopisch onderzoek zijn er twee kenmerken : mononucleair ontstekingsinfiltraat in de zenuw en segmentale demyelinisering van de vezels met relatief gespaard blijven van de axonen (377). Deze afwijkingen komen voor verspreid door het hele perifere zenuwstelsel. In oudere literatuur wordt vaak gesteld dat het letsel voornamelijk in de wortels zit maar dat komt waarschijnlijk omdat het meer distaal gelegen deel van de perifere zenuw in die tijd niet werd onderzocht (200). Later is gebleken dat de gehele perifere zenuw is aangetast, van de wortels nabij het ruggemerg tot in de fijnste takjes nabij de motorische eindplaat (38). Het betreft zowel de motorische, de sensibele en de autonome vezels (113, 308). De mononucleaire infiltraten, bestaande uit lymfocyten, monocytën, en macrofagen, verschijnen het eerst. Deze infiltraten zitten vooral rondom de kleine venen in endo- en epineurium. In oudere laesies worden ook wel plasmacellen gezien (37). Hierna volgt de demyelinisering, beginnend ter hoogte van de knopen van Ranvier en zich uitbreidend over het internodale deel van de zenuwvezels. De Schwanncel zelf blijft intact. Bij electronmicroscopisch onderzoek blijkt dat de lymfocyten en macrofagen door de basaalmembraan van de Schwanncellen heen breken en het cytoplasma opzij schuiven. De macrofagen vreten dan de buitenste myelinelaag aan en dringen door middel van uitstulpingen tussen de myelinelamellen die in stukken uiteenvallen. Daarna worden de myelinebrokken gefagocytiseerd. In sommige gevallen degenereren ook de axonen, vooral op die plaats waar de ontsteking en de myelinebeschadiging het ernstigste zijn. In de motorische voorhoorn cel ontstaat dan retrograde degeneratie met zwelling en soms celdood. Het ruggemerg toont nimmer afwijkingen van betekenis behalve sporadisch een degeneratie van de achterstrengen, volgend op de uitval van spinale ganglia en achterwortels. In iets oudere laesies is er proliferatie van de in leven gebleven Schwanncellen. Deze beginnen nieuw myeline af te zetten. Doordat ze zich delen worden de internodale afstanden korter; ook is de nieuw gevormde myelineschede dunner dan de oorspronkelijke. Dit myelineherstel kan op sommige plaatsen al beginnen terwijl op andere plaatsen de afbraak nog in volle gang is. Een beschadigd axon kan weer uitgroeien vanuit de, meestal onbeschadigde, motorische voorhoorn cel. Is deze afgestorven dan vormt zich uiteraard geen nieuwe uitloper (37, 377).

4.2 Experimentele allergische neuritis (EAN).

In 1955 induceren Waksman en Adams bij konijnen een acute polyneuritis

door de dieren in te spuiten met een extract van perifeer zenuwweefsel in Freund's adjuvans (484). Ook bij andere diersoorten blijkt het mogelijk een dergelijke experimentele allergische neuritis op te roepen. De ernst van deze EAN hangt af van de gebruikte diersoort, van het gebruikte zenuwweefsel en van de verhouding myeline/adjuvans. Perifeer myeline is te scheiden in meerdere componenten, onder andere galactocerebroside, myelin-associated glycoprotein en 3 basisproteïnes genaamd P0, P1 en P2. P0 komt uitsluitend voor in perifeer myeline. Wanneer het in gezuiverde vorm wordt ingespoten blijkt het niet of nauwelijks neuritogeen. Het P1 uit perifeer zenuwweefsel is identiek aan het myeline basisch proteïne van het centrale deel van het zenuwstelsel. Injectie met gezuiverd P1 geeft een allergische encephalitis (en slechts een geringe neuritis). P2 komt uitsluitend voor in perifeer myeline waar het overigens per diersoort in hoeveelheid varieert (15% bij runderen, slechts een spoortje bij cavia's) (220, 278). Inspreken met gezuiverd P2 roept een perifere allergische neuritis op die niet wezenlijk verschilt van de neuritis veroorzaakt door een immunisatie met ruw myeline extract (342, 403, 410, 465). P2 wordt dan ook beschouwd als het antigeen wat verantwoordelijk is voor het ontstaan van een EAN. Wel is de door P2 opgewekte neuritis vaak milder dan die veroorzaakt door ruw perifere-zenuw extract (21). Mogelijk werken andere bestanddelen uit de perifere zenuw (bijvoorbeeld de gangliosiden) als een natuurlijk adjuvans. De neuritis die ontstaat is van het primair demyeliniserende type. Dat wil zeggen dat de demyelinisatie het feitelijke ziekteproces is en de eventuele axonbeschadiging secundair. Microscopisch worden de eerste afwijkingen gezien op de 10e dag na de immunisatie, vlak voor de verlammingen uitbreken. Er ontstaan dan lymfocytair infiltraten rondom de venen in het zenuwparenchym. Monocyten komen naar het parenchym en worden tot macrofagen. Het myeline vervalst doordat de lamellen van buitenaf worden afgeschild door de macrofagen. Hierna worden de myelineresten gefagocytiseerd. De Schwanncellen zelf worden niet aangetast en lijken eerder geactiveerd. Na de acute fase delen de Schwanncellen zich en vormen nieuw myeline. In ernstige gevallen treedt na het myelineverval ook axon degeneratie op (37). Dit wordt beschouwd als secundair aan de demyelinisatie hoewel er ook aanwijzingen zijn dat al voor het myelineverval axon beschadiging aanwezig is (349). Het induceren van een EAN met ruw myeline extract of met gezuiverd P2 blijkt bij de proefdieren zowel een humorele als een cellulaire immunrespons op te roepen. In het serum zijn antilichamen tegen P2 aantoonbaar; het is echter niet mogelijk door middel van dergelijk anti-P2-serum bij een volgend dier opnieuw een EAN op te wekken (218). Opmerkelijk is dat de spiegel van deze antilichamen niet parallel loopt aan de ziekte en pas op zijn maximum is wanneer de dieren alweer grotendeels genezen zijn (218, 329). Dat cellulaire factoren een rol spelen blijkt uit het feit dat T-lymfocyten na stimulatie met P2

in vitro lymfokines produceren (14). Lymfocyten van met P2 geïmmuniseerde dieren veroorzaken in myelinehoudende weefselkweken demyelinisatie (37). Het is sommige onderzoekers bovendien gelukt een EAN over te brengen door lymfocyten van een met P2 geïmmuniseerd dier in te spuiten bij een gezond proefdier (21, 216, 402). Dergelijk passief geïmmuniseerde EAN-dieren hebben, in tegenstelling tot de actief geïmmuniseerde, geen antilichamen tegen perifeer zenuwweefsel (218). Dit wijst er dus op dat bij de EAN de cellulaire component belangrijker is dan de humorale.

Het klinische beeld van een EAN is bij de meeste dieren gelijkvormig. Twee weken na de injectie met myeline ontstaat ataxie en een parese die opstijgt van staart naar achterpoten naar voorpoten. Sommige dieren gaan dood aan ademhalingsverlamming; anderen genezen waarbij het herstel zich in omgekeerde volgorde afspeelt. Bij apen begint de ziekte met een facialisverlamming (446).

Deze morfologische bevindingen en klinische verschijnselen zijn bijna identiek aan die welke bij de acute polyradiculoneuropathie worden gezien. Dit maakt de EAN tot een uitstekend diermodel voor het syndroom van Guillain-Barré.

4.3 Immunologische aspecten bij Guillain-Barré patienten.

Gezien de bovengenoemde morfologische en klinische gelijkenissen is het logisch om ook bij het syndroom van Guillain-Barré te zoeken naar immunologische factoren, die misschien van dezelfde soort zullen blijken te zijn als bij de EAN. De resultaten hiervan zijn echter niet eensluidend.

4.3.1 Stoornissen in de cellulaire immuniteit.

Sommige onderzoekers vinden stoornissen in de cellulaire immuunrespons waarbij verschillende technieken zoals lymfocytenanttransformatie tests, macrofaag-migratie-inhibitie tests en de MPCA (macrophage procoagulant activity) worden gehanteerd (20, 159, 260, 326, 426). Hiermee kunnen in het bloed van Guillain-Barré patienten lymfocyten worden aangetoond die gevoelig zijn voor ruw perifeer zenuwextract of gezuiverd P2. Ook geven Guillain-Barré lymfocyten in vitro beschadiging van myeline kweken (227). Andere onderzoekers zijn echter niet goed in staat geweest deze resultaten te reproduceren (498). In het perifere bloed lijkt het aantal T-cellen soms verlaagd en het aantal B-cellen toegenomen (344); het aantal T-cellen in de liquor is normaal of toegenomen (333, 344, 473). Nader onderzoek van de T-cellen toont een verschuiving in de subpopulaties (172). Volgens Hughes zijn de OKT4 cellen (T-

helpercellen) normaal in aantal maar is de OKT8 subgroep (T- suppressor) duidelijk verminderd (32, 219, 414). Andere onderzoekers vinden echter weer tegenovergestelde resultaten (286).

T-cellen kunnen op eigen houtje geen antigenen herkennen, daartoe is de hulp nodig van het HLA-systeem. Sommige autoimmuunziekten gaan gepaard met een voorkeur voor bepaalde HLA klassen. Bij Guillain-Barré patienten is een dergelijk verband tot nu toe niet gevonden, behalve in een onderzoek waar een voorkeur bleek voor het HLA DR3 antigeen (22, 169, 248, 274, 449).

4.3.2 Stoornissen in de humorale immuniteit.

Naast de cellulaire immuniteit is ook de rol van de humorale factoren onderzocht. Bij ongeveer de helft van de Guillain-Barré patienten zijn antilichamen (IgM en IgG) tegen perifeer zenuwweefsel in het serum aanwezig (261, 345, 408, 479). Een deel van deze patienten heeft in het serum ook antilichamen tegen centraal zenuwweefsel (408). De gebruikte laboratorium technieken verschillen van plaats tot plaats waardoor de onderzoeksresultaten elkaar niet goed dekken. Het zoeken naar antilichamen tegen de myeline component P2 heeft weinig succes; dit zou het gevolg kunnen zijn van de zuivering van het P2 of van het feit dat in de proefopzet dierlijk in plaats van menselijk P2 als antigeen wordt gebruikt (221, 498). Geczy vindt met een radioimmunoassay antilichamen tegen menselijk ruw myeline en schapen P2 en P0, maar de spiegels daarvan zijn gemiddeld even hoog als bij normale controles of bij patienten met andere neurologische afwijkingen (159). Luyten gebruikt zuiver humaan P2 om in vitro Guillain-Barré lymfocyten te stimuleren met als gevolg de productie van specifieke anti-P2 antilichamen (296). Een groot deel van Guillain-Barré sera veroorzaakt demyelinisatie in weefselkweken (81, 100, 101, 129). Deze demyelinisering is niet geheel specifiek voor perifeer zenuwweefsel want ook centraal zenuwweefsel ondergaat demyelinisatie (101). In vivo tests (serum van patienten inspuiten in de n ischiadicus van ratten) geven in meer dan de helft van de gevallen lymfocyttaire infiltratie in de zenuw met demyelinisatie (149, 196, 411). Controle sera geven ook demyelinisatie, maar minder uitgesproken en minder snel (81, 411). Anderen kunnen echter geen in-vivo-demyelinisatie vinden na injectie met Guillain-Barré serum (293). In zenuwen die op deze wijze behandeld zijn ontstaat een blokkade in de prikkelgeleiding (196, 457); andere onderzoekers hebben dit echter niet kunnen bevestigen (293). In Guillain-Barré serum komen circulerende immuuncomplexen voor, evenals in de liquor (33, 164, 230, 276, 474). Het is niet duidelijk of deze een primaire rol spelen of dat ze beschouwd moeten worden als een begeleidend verschijnsel. Ook het complementsysteem doet mee: de C3 spiegels zijn verhoogd, vooral bij ernstige patienten, terwijl complement neerslagen zijn ge-

vonden langs de myelineschede (295, 470). In de liquor van Guillain-Barré patiënten komen eveneens verhoogde complement componenten voor (198, 415).

4.3.3 Immunosuppressie.

De veronderstelde rol van het immunologische systeem bij het syndroom van Guillain-Barré heeft geleid tot een aantal pogingen om met behulp van immunosuppressie verbetering te bewerkstelligen. Corticosteroiden en immunosuppressiva hebben echter geen meetbaar effect gehad en lijken geen verandering te geven in het natuurlijke verloop van de ziekte (215, 460). Hierbij moet in acht worden genomen dat bij patiënten de behandeling pas kan worden ingezet nadat de ziekte is uitgebroken (en het kwaad al geschied?). Bij dieren met een EAN is namelijk wel iets te bereiken door middel van immunosuppressie met Cyclosporin A, maar alleen wanneer het middel wordt gegeven direct na het moment van immunisatie met perifeer zenuwweefsel, dus enige tijd voor het dier ziek wordt (469). Sinds enkele jaren wordt plasmaferese toegepast bij patiënten met het syndroom van Guillain-Barré. Hierbij wordt plasma van de zieke uitgewisseld tegen gezond donorplasma of albumine. Welke neurotoxische of immunologisch actieve stoffen zo uit het lichaam worden verwijderd is onduidelijk: antilichamen tegen perifeer-zenuwweefsel, lymfokines, immuuncomplexen? Naast vele kleine series waarin wisselend succes wordt gemeld zijn twee grote trials gedaan waarin uiteindelijk geconcludeerd wordt dat bij ernstig zieke Guillain-Barré patiënten plasmaferese van nut is (155, 454). In het dierexperiment heeft plasmaferese eveneens een gunstige invloed op het verloop van een EAN (34, 183).

4.4 Samenvatting.

Pathologisch anatomisch onderzoek van het zenuwstelsel van Guillain-Barré patiënten toont aan dat de afwijkingen zich beperken tot het perifere deel. Ze zijn gelocaliseerd in hele gemyeliniseerde deel van het perifere zenuwstelsel, van de wortels tot de fijnste eindtakjes. De voornaamste microscopische kenmerken zijn een mononucleair ontstekingsinfiltraat gevolgd door een segmentale demyelinisering. Morfologisch is het beeld dat van een type IV overgevoeligheidsreactie, de „delayed hypersensitivity”. Als antigeen is geïdentificeerd het myeline uit perifere-zenuw weefsel, in het bijzonder de component P2. De experimentele allergische neuritis heeft een beeld wat morfologisch en klinisch sterk gelijkt op het syndroom van Guillain-Barré. Immunologisch lijken hier naast cellulaire ook humorale factoren aanwezig te zijn waarbij de cellulaire factor waarschijnlijk de belangrijkste is. Het immunologisch onderzoek

van Guillain-Barré patienten geeft geen eensluidende antwoorden. Met redelijke zekerheid worden aanwijzingen gevonden voor een stoornis in de cellulaire immuunrespons maar daarnaast blijken ook humorale factoren aanwezig te zijn. Hoe deze samenwerken is nog onduidelijk; mogelijk is de humorale factor secundair. De onderzoeksresultaten van verschillende laboratoria zijn soms geheel met elkaar in tegenspraak. Dit komt omdat het vinden van het juiste antigeen en de zuivering daarvan een probleem vormen terwijl bovendien sterk van elkaar verschillende laboratoriumtechnieken worden gebruikt.

DEEL II BESCHRIJVING VAN DE EIGEN PATIENTENGROEP.

Waarin de verschillende details van het ziektebeeld aan de hand van de literatuur worden besproken en waarin een beschrijving wordt gegeven van de symptomen bij 75 eigen, kunstmatig beademde patienten (63 Guillain-Barré patienten en 12 met een andere polyneuropathie).

HOOFDSTUK 5 GUILLAIN-BARRE IN GRONINGEN.

5.1 Inleiding.

In 1952 werd Scandinavië geteisterd door een ernstige epidemie van poliomyelitis. In Kopenhagen improviseerden Lassen en Ibsen in het Blegdam Hospitaal een centrale beademingseenheid om aan de grote hoeveelheid patiënten met een verlamming van de ademhalingsspieren hulp te kunnen bieden. De eerste tijd was onvoldoende beademingsapparatuur voorhanden zodat de patiënten „op de hand” beademd moesten worden door honderden, in ploegendienst werkende, vrijwilligers. Dankzij het werk van dit centrum zakte het sterftepercentage onder de poliomyelitis patiënten van 80% in de eerste weken naar 25 % (273). In de zomer van 1955 werd in Kopenhagen een internationaal congres gewijd aan de resultaten van deze manier van behandelen van patiënten met ademhalingsinsufficiëntie. Hier waren ook enkele stafleden van het Academisch Ziekenhuis in Groningen aanwezig die meteen na terugkomst begonnen met de voorbereiding van een eigen beademingseenheid (434). Spoedig hierna volgde Rotterdam en kort daarop een achttal andere plaatsen in ons land, dit laatste op instigatie van de Geneeskundige Hoofdingspectie die een uitbreiding van de epidemie naar Nederland verwachtte.

Hoewel in eerste instantie bedoeld om poliomyelitis patiënten op te nemen, was het Groninger centrum ook toegankelijk voor andere patiënten die in respiratoire nood verkeerden. De eerste patient werd opgenomen op 25 augustus 1955. Het was geen poliopatient maar een 64 jarige man, afkomstig van de afdeling neurologie, bij wie de diagnose „Polyradiculoneuritis van Guillain-Barré” was gesteld (495).

In de 28 jaar die liggen tussen augustus 1955 en augustus 1983 zijn in totaal 75 patiënten met een ernstige vorm van polyneuritis, welke kunstmatige beademing noodzakelijk maakte, opgenomen geweest in het Groninger Beademingscentrum. De oorzaak van deze polyneuritis was velerlei maar verreweg het grootste deel van de patiënten leed aan het syndroom van Guillain-Barré. Wanneer de NINCDS criteria - zoals genoemd in Hoofdstuk 2 - worden toegepast op genoemde 75 polyneuritis patiënten, dan vallen 63 patiënten in de groep Guillain-Barré. **Deze groep van 63 Guillain-Barré patiënten - opgenomen geweest op het Beademingscentrum en allen meer dan 24 uur beademd - vormt het klinisch materiaal waarop de volgende hoofdstukken zijn gebaseerd.** De restgroep van 12 niet Guillain-Barré-patiënten - ook allen beademd geweest - is zeer heterogeen. Ze wordt apart besproken in Hoofdstuk 17.

5.2 Verwijspatroon.

De 63 Guillain-Barré patiënten waren afkomstig uit geheel Noord-Nederland, inclusief de Waddeneilanden. De lijn waarboven beademingspatiënten naar

Groningen worden verwezen loopt ongeveer van Twente naar de Noordoostpolder. In Enschede bestaat eveneens de mogelijkheid voor langdurige beademing maar dit centrum is betrekkelijk klein. Een aantal jaren werden ook patiënten uit de kop van Noord-Holland naar Groningen verwezen. Deze categorie gaat tegenwoordig naar Amsterdam.

Veertien patiënten ($14/63 = 22\%$) kwamen op het Beademingscentrum binnen vanuit de eigen populatie van het Academisch Ziekenhuis (10 patiënten via de neurologie, 4 via andere klinieken). De overige 49 patiënten (78%) werden door een neuroloog elders in Noord-Nederland verwezen naar Groningen in verband met de specifieke beademingsmogelijkheden die het Academisch Ziekenhuis kan bieden. Van deze 49 patiënten werden 42 direct op het Beademingscentrum opgenomen terwijl 7 patiënten nog kortdurend op de afdeling neurologie verbleven, in afwachting van het eventuele optreden van respiratoire insufficiëntie („ik verwijs U deze patient opdat hij in de buurt van het ademcentrum zij”).

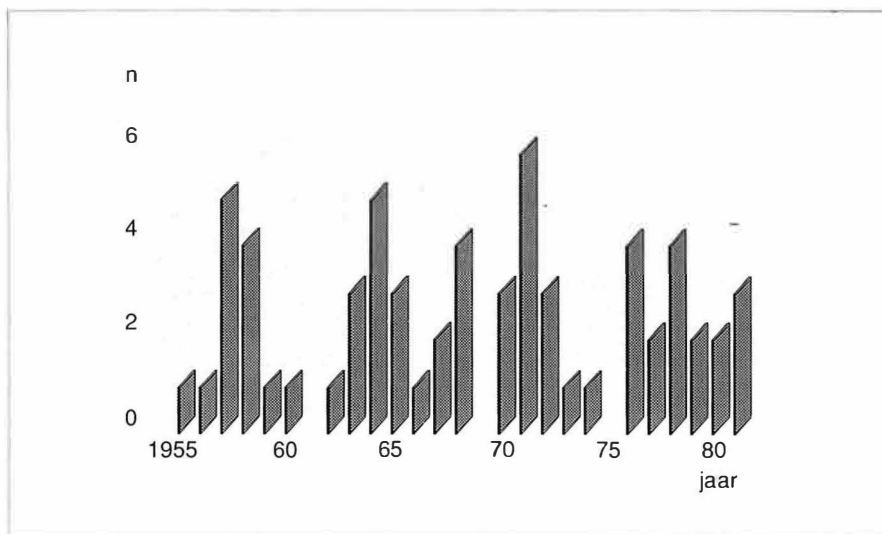
Van 27 patiënten is de verwijdsdiagnose van de huisarts bewaard gebleven. Drie stelden de diagnose Guillain-Barré, één polyneuritis. Dertien huisartsen hadden allen een verschillende diagnose, soms wel begrijpelijk zoals ischias, dwarslaesie, maar ook nogal eens wat vaag zoals griep of buikpijn. Vijfmaal werd vermeld „diagnose onduidelijk” en eveneens vijfmaal „psychogene verlamming”. Dit laatste is opvallend; ook andere patiënten merkten dat in de eerste dagen van hun ziekte de dokter dacht aan een psychogene oorzaak of aanstellerij. Kennelijk is de combinatie van beginnende paresen met niet goed te objectiveren sensibiliteitsstoornissen een moeilijk te doorgronden eenheid. Deze aarzelende opstelling van de artsen heeft bij de patiënten - die zich zelf soms van uur tot uur voelden verslechteren - vaak onrust opgewekt. De verwijdsdiagnose van de behandelende neurologen was bij 52 patiënten ($52/63 = 83\%$) het syndroom van Guillain-Barré en in 13% polyneuropathie. In deze laatste groep was bij de eerste lumbaalpunctie de liquor meestal normaal van samenstelling gebleken waardoor de neuroloog begon te twijfelen aan de diagnose („anders was het een Guillain-Barré”). De overige drie diagnosen waren „onduidelijke paresen”, „haematomyelie” en - bij een zeer atactisch patientje - „cerebellum tumor”.

5.3 Voorkomen.

De incidentie van het Syndroom van Guillain-Barré varieert van 0.7 tot 1.8 nieuwe gevallen per 100.000 personen per jaar (48, 54, 420); de gemiddelde incidentie lijkt te liggen bij 1.1. Tussen de 8% en 27% van deze patiënten heeft kunstmatige beademing van node; als gemiddelde kan worden aangehouden 20% (30, 48, 306, 330, 490). De regio waaruit het Groninger Beademingscen-

trum zijn patiënten betreft is goed afgegrensd: patiëntenverkeer over de oostgrens naar Duitsland of over de afsluitdijk naar Noord-Holland is zeer ongebruikelijk (het omgekeerde kwam wel eens voor). De zuidgrens loopt traditioneel van Emmeloord naar Twente. Het verzorgingsgebied omvat daarmee dus voornamelijk de provincies Groningen, Friesland en Drenthe. Deze hadden eind 1955 1.233.000 inwoners, eind 1983 1.586.000, gemiddeld dus 1.409.050 inwoners (443, 444). Bij een incidentie van 1.1 moeten er in de betreffende 28 jaar in deze regio 434 Guillain-Barré patiënten zijn geweest. Hiervan werden 53 ter beademing aangeboden (63 minus 3 uit Noord-Holland en 7 uit Overijssel). Dit is 12.2%; een betrekkelijk laag getal dus vergeleken met de meeste series. Het is moeilijk dit verschil te verklaren. Misschien zijn in andere series de criteria voor beademing ruimer geweest dan wij hanteerden.

Het aantal Guillain-Barré gevallen per jaar is volgens de literatuur nogal stabiel (45, 255, 271, 280, 306). Sporadisch zijn enkele epidemieën beschreven: tijdens de eerste wereldoorlog aan alle fronten in Vlaanderen en Frankrijk, Brussel 1937, Colombia 1968, Iran 1978, Hawaii 1981, Colorado 1981-1983 (27, 69, 76, 90, 186, 211, 243, 245, 290, 433). De oorzaak van zo'n uitbarsting is niet altijd duidelijk. Mogelijk speelde tijdens de eerste wereldoorlog de opeenhoping van jonge mensen onder buitengewoon slechte omstandigheden een rol. In Iran was bij alle patiënten sprake van diarree ten gevolge van verontreinigd drinkwater. In Hawaii en Colorado kon, ondanks uitgebreid zoe-

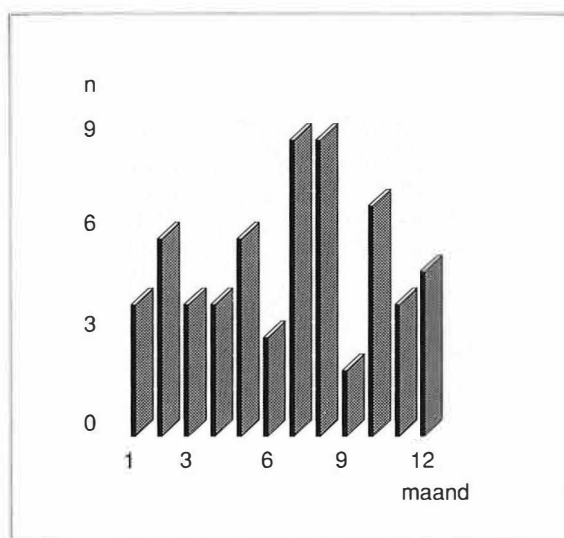


Figuur 5.1
Aantal patiënten per jaar (1955 - 1982).

ken, geen verband tussen de patienten worden aangetoond. Figuur 5.1 toont de verdeling van onze patienten over de jaren. Deze wisselt van 0 tot 6 patienten per jaar en lijkt een zekere golfbeweging te hebben waarbij om de 7 jaar een dal wordt bereikt. Anderen hebben ook wel lichte schommelingen gezien, maar een dergelijke ritmiek wordt nooit vermeld (271, 491).

5.4 Seizoen- en geografische invloeden.

Het is een omstreden vraag of het Syndroom van Guillain-Barré seizoengebonden is. Er zijn nogal wat auteurs die geen seizoeninvloed kunnen onderscheiden (93, 194, 210, 280, 303, 306, 437, 491). Larsen merkt in Scandinavië een voorkeur voor de koude periode van oktober tot maart (271). In China bestaat daarentegen enige voorkeur voor juni tot oktober, de warme maanden (471). Dowling ziet in New York meer patienten in nazomer en herfst (123), Wiederholt in Rochester in deze periode juist iets minder (490). Er is dus weinig peil op te trekken. In ons eigen materiaal is een voorkeur zichtbaar voor de maanden juli en augustus (Fig. 5.2). De reden van dergelijke seizoen invloeden is onbekend. Men kan speculeren of bepaalde voorafgaande infecties in die maanden vaker voorkomen maar daarvoor is in de litteratuur geen bewijs te vinden. Ook bij onze patienten is een dergelijk verband niet aantoonbaar.



Figuur 5.2
Verdeling van de patienten per maand.

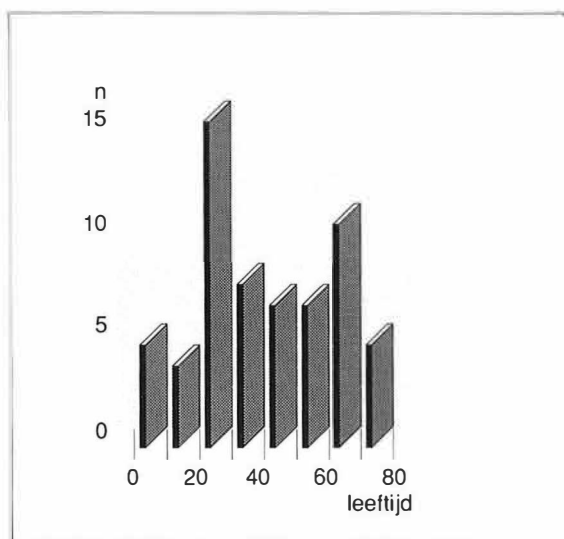
De meeste auteurs menen dat geen belangrijk verschil bestaat in optreden tussen landelijke en verstedelijkte gebieden met uitzondering van McLeod die een lichte voorkeur voor de stad ziet (315).

Publicaties over het syndroom van Guillain-Barré komen uit alle landen van de wereld. Er lijkt geen voorkeur te bestaan voor bepaalde landstreken of geografische zones.

5.5 Geslacht en leeftijd.

Onze groep patiënten omvat 30 vrouwen en 33 mannen. Op grond van de bevolkingsopbouw, waar tussen 1955 en 1983 steeds een klein vrouwenoverschot bestond, zou een zeer gering overwicht van vrouwen te verwachten zijn (443, 444). Dat er daarentegen een lichte, niet significante voorkeur voor mannen bestaat is in overeenstemming met een groot deel van de literatuur (210, 225, 255, 271, 289, 303, 315, 422, 490).

De ziekte kan op elke leeftijd voorkomen (McFarland 1 - 65 jaar, Samantray 3 maand - 72 jaar, Hurwitz 7 maand - 95 jaar) (225, 310, 412). In onze groep was de jongste patient 4 jaar, de oudste 76 jaar. Over de verdeling naar leeftijd is veel geschreven. Sommige auteurs menen dat het syndroom evenredig verdeeld over alle leeftijdsklassen voorkomt (30, 310, 437). Soms is er een voorkeur voor de 2e en 3e decade (330, 491), vaker nog wordt een toename in frequentie boven de veertig jaar gevonden (194, 225, 255, 271, 303). Een aantal



Figuur 5.3
Indeling van de patienten naar leeftijd (in decaden).

auteurs meldt een bifasische leeftijdsopbouw met een eerste top op jeugdige leeftijd of in de 2e en 3e decade terwijl de tweede top dan op oudere leeftijd valt (140, 208, 242, 437, 490). In onze serie is een dergelijke bifasische opbouw duidelijk aanwezig met een top in de 3e decade en een tweede top in de 6e decade (Fig. 5.3). De reden zou kunnen zijn dat bij jongeren meer infecties met Epstein-Barr-virus of cytomegalievirus optreden (244). Bij oudere patienten zijn vaak meer van de specifieke bevorderende factoren, zoals grote operaties of maligniteit, aanwezig, terwijl bovendien op oudere leeftijd de cellulaire immuunresponse anders is (244).

5.6 Vroegere ziekten.

De patienten verkeerden in het algemeen in redelijke gezondheid. Er waren 6 patienten met hart- en vaatziekten en 11 CARA-patienten. Galblaasproblemen kwamen voor bij 4 en nierproblemen bij 3. Vier patienten leden aan diabetes. Twee patienten hadden een (posttraumatische) epilepsie, een was in lichte mate dement en een leed aan een ernstige vorm van nervositas. Een patiente had eerder een drukneuropathie van de n thoracicus longus doorgeemaakt.

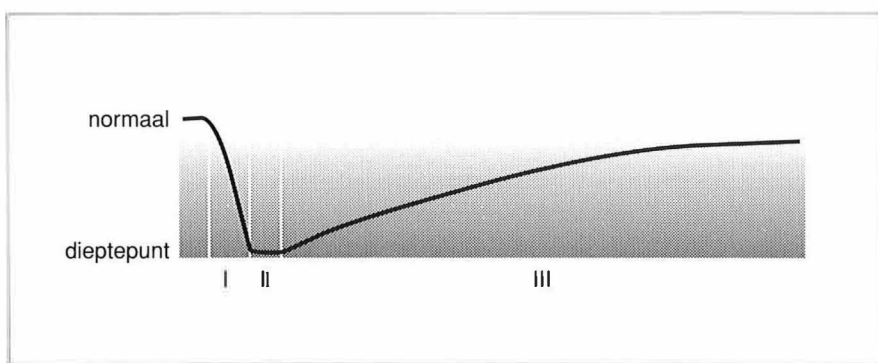
5.7 Samenvatting.

In de 28 jaar die verliepen tussen 28 augustus 1955 en 28 augustus 1983 werden in het Beademingscentrum van het Academisch Ziekenhuis in Groningen 63 Guillain-Barré patienten opgenomen en kunstmatig beademd. De patienten kwamen uit de drie noordelijke provincies met enige overloop uit Noord-Holland en Overijssel. De diagnose Guillain-Barré werd bij praktisch alle patienten vermoed door de behandelend neuroloog. De huisartsen hadden er opvallend meer moeite mee; slechts enkelen dachten bij verwijzing aan een aandoening van het perifere zenuwstelsel. In eerste instantie werd door hen vaak gedacht dat psychogene factoren het beeld bepaalden. Hoeveel Guillain-Barré patienten in deze periode exact in Noord-Nederland voorkwamen is onbekend; afgaande op de literatuur is te berekenen dat het percentage beademde patienten op ruim 12% ligt. Dit is betrekkelijk laag in vergelijking met andere series. Het aantal patienten per jaar toonde bij ons een zekere schommeling met om de 7 jaar een dieptepunt; uit de literatuur blijken dergelijke schommelingen niet zo duidelijk. Er bestond een voorkeur voor ziek worden in de zomermaanden; dit is ook elders wel gezien. Het aantal mannelijke patienten was iets hoger dan op grond van de bevolkingsopbouw mocht worden verwacht, een feit bekend uit de literatuur. De leeftijd van de patienten (4 - 76 jaar, maximum in 3e en 6e decade) was eveneens in overeenstemming met de literatuur.

HOOFDSTUK 6 DE INDELING VAN HET ZIEKTEVERLOOP.

6.1 De verschillende stadia.

Het ziektebeeld verloopt volgens een vast patroon. Een deel van de patienten maakt een tot vier weken voor het uitbreken van de eigenlijke polyneuropathie een (virale) infectie door. Daarna volgen soms een aantal aspecifieke malaise verschijnselen. Dan manifesteren zich de eerste verschijnselen van de polyradiculoneuropathie. Op dat moment begint „de fase van de neergang”. Op een gegeven ogenblik verslechtert de toestand van de patient niet verder („het dieptepunt”), waarna de verschijnselen gedurende kortere of langere tijd hetzelfde blijven: „de plateaufase”. Daarna begint de genezing: „de herstelfase”. Tenslotte komt er een moment waarop de verbetering ophoudt: „de eindtoestand” is bereikt. Dit is af te zetten in een schema waarbij de motorische uitval van de patient als leidraad kan dienen (Fig. 6.1).



Figuur 6.1

Schematische indeling van het syndroom van Guillain-Barré in 3 stadia:

I = neergangsfase

II = plateaufase

III = herstelfase

6.2 De varianten van het syndroom van Guillain-Barré.

Het syndroom van Guillain-Barré kent een drietal varianten die een, van het bovenstaande afwijkend verloop hebben.

6.2.1 De recidiverende vorm.

Deze patienten zijn, na de geheel typisch verlopen acute Guillain-Barré aanval, hersteld of in ieder geval in een eindtoestand gekomen. Na enige tijd,

soms na maanden maar vaker nog na meerdere jaren, krijgen ze dan opnieuw een acute polyradiculoneuropathie. Een enkeling krijgt meer dan een aanval. Soms is er opnieuw een voorafgaande virusinfectie (30, 459). Het ziektebeeld kan de tweede keer wat uitgebreider zijn dan de eerste keer maar veel verschil is er niet. Ook de liquorafwijkingen (de „dissociation albumino-cytologique”) zijn in de nieuwe fase weer aanwezig. Een dergelijk recidief komt voor bij 2 tot 9% van de Guillain-Barré patiënten, gemiddeld bij 4% (30, 92, 300, 310, 346, 490). De oorzaak van dit recidiveren is onbekend. Misschien reageren deze patiënten immunologisch afwijkend maar bewijs hiervoor is er niet. In ons materiaal hadden drie patiënten een recidief (waarvan één tweemaal), respectievelijk na 10 jaar, na 13 jaar en na 6 en 11 jaar. Deze recidieven waren steeds minder ernstig dan de eerste aanval; beademen was niet nodig. Bij alle drie patiënten bleek het eiwit-gehalte van de liquor opnieuw te zijn verhoogd. Geen van drieën hield aan het recidief meer restverschijnselen over dan ze na de eerste keer al hadden.

6.2.2 *De „chronic relapsing inflammatory polyneuropathy”.*

Het klinisch beeld lijkt op het acute Guillain-Barré syndroom met spierzwakte, areflexie en sensibiliteitsstoornissen (paraesthesieën en vooral gnostische uitval). De neergangsfase is echter veel trager (maanden) en het plateau duurt nog langer. De ziekte kan spontaan in remissie gaan maar het herstel is meestal niet compleet en terugvallen komen vaak voor. Hersenzenuwuitval en autonome stoornissen zijn minder uitgesproken dan bij de acute vorm (106, 376, 459). Bij het hulponderzoek blijkt het liquoreiwit verhoogd te zijn met een normaal celgehalte; de geleidingssnelheid van de perifere zenuwen is sterk vertraagd (106, 133). In de perifere zenuw worden lymfocyttaire infiltraten en macrofagen gezien; de vezels tonen segmentale demyelinisatie en degeneratie van axonen. Soms is er hypertrofie van de myelineschede, de zogenaamde uischillen (42, 376). Patiënten met dit chronisch verloop hebben, in tegenstelling tot echte Guillain-Barré patiënten, een bepaald HLA haplotype gemeenschappelijk: HLA-A1, -B8, -DRw3, -Dw3 (23). Dit zou kunnen wijzen op een genetische praedispositie, leidend tot een chronisch verloop. In het dierexperiment is een dergelijke chronische polyneuropathie op te roepen door herhaalde immunisatie met extracten van perifeer zenuwweefsel (370). Zowel corticosteroiden als plasmawisseling hebben een gunstig effect op dit verloop (121, 135, 161). Onlangs is het nut van infusie met immunoglobulines beschreven (481). In ons materiaal komen in de groep „beademde niet Guillain-Barré patiënten” twee patiënten voor met een dergelijk chronisch of relapsing verloop.

6.2.3 *Het syndroom van Miller Fisher.*

Hiermee wordt bedoeld de door Fisher beschreven Guillain-Barré variant waarvan het beeld wordt gekenmerkt door verlammingen van de externe en interne oogspieren, een areflexie en een ataxie (154). Vaak zijn nog meer hersenzenuwen aangedaan, met name de n. facialis (424). Hierdoor is het beeld haast identiek aan die Guillain-Barré vorm waar de uitval begint aan, en grotendeels beperkt blijft tot de hersenzenuwen: „la forme mesocephalique” (88, 191, 300, 311). In een aantal gevallen zijn er ook verlamningsverschijnselen aan romp en extremiteiten. Deze kunnen zo sterk zijn dat de patient in ademhalingsproblemen komt: „The not-so-benign Miller Fisher syndrome” (68). De ataxie berust op een letsel van de perifere zenuw (394). De oogbewegingsstoornissen en pupilafwijkingen worden eveneens beschouwd als een perifere stoornis hoewel ze soms treffend supranucleaire letsels kunnen imiteren (41, 97, 319). Sommige auteurs zien het syndroom van Miller Fisher dan ook liever als een vorm van hersenstam-encephalitis zoals beschreven door Bickerstaff (26, 50, 118, 251). De gangbare opinie is echter dat het een perifeer bepaald syndroom is met een glijdende overgang naar de „echte” Guillain-Barré (393). Dit blijkt ook uit de (zeldzame) pathologisch anatomische beschrijvingen waarbij uitsluitend letsels in het perifere zenuwstelsel worden gevonden (364). Bij het hulponderzoek is in de liquor het eiwitgehalte verhoogd met een normaal celgehalte; de geleidingssnelheden van de perifere zenuwen zijn vertraagd (235). De ziekte geneest spontaan binnen enkele maanden. Er is geen therapie bekend hoewel plasmawisseling misschien verbetering geeft (287). In ons materiaal komen enkele patienten voor waarbij de verschijnselen begonnen aan de hersenzenuwen; een duidelijk Miller Fisher syndroom, eindigend in beademing is daar echter niet bij.

6.3 **Samenvatting**

Het is mogelijk de ziekte aan de hand van de motorische verschijnselen in te delen in een aantal stadia: na de neergangsfase komt het plateau en daarna de herstelfase tot het eindpunt bereikt is. Voorafgaand hieraan is er vaak een infectieperiode (meestal viraal) gevolgd door een periode van aspecifieke malaise verschijnselen. Het ziektebeeld kent een aantal varianten. De recidiverende vorm, waarbij na enkele jaren een nieuwe typische verlamming optreedt wordt beschouwd als een normaal syndroom van Guillain-Barré. Drie van onze patienten hadden een dergelijk recidief; dit is in overeenstemming met de literatuur. De chronische vorm heeft een veel langzamer verloop. Deze patienten hebben een bepaalde HLA configuratie welke misschien het chronisch worden in de hand werkt. Het syndroom van Miller Fisher is een variant

waar oogbewegingsstoornissen , ataxie en areflexie op de voorgrond staan; het heeft volgens de literatuur een glijdende overgang naar het gewone syndroom van Guillain- Barré.

HOOFDSTUK 7 DE VOORAFGAANDE GEBEURTENISSEN.

7.1 Infecties.

Zoals in Hoofdstuk 3 is uiteengezet heeft de helft tot twee derde deel van de patiënten voorafgaand aan de polyradiculoneuropathie een infectie doorgemaakt. De termijn waarbinnen deze moet vallen wordt gewoonlijk gesteld op 4 weken. Meestal liggen er slechts twee weken tussen (30, 65, 255, 306, 412, 436, 486). Kaplan accepteert een interval van 8 weken maar ziet dat 90% van de voorafgaande infecties binnen de maand valt (244). Poser neemt een uitzonderingspositie in wanneer hij stelt dat een veel langere termijn, tot een jaar toe, mogelijk is (373). De voorafgaande infecties worden meestal beschreven als „griepachtig”, vaak met lichte keelpijn (angina, „sore throat”), maar gastro-intestinale infecties komen ook voor. In ons materiaal hadden 24 patiënten ($24/61 = 39\%$) een dergelijke vage griep, angina of niet nader omschreven bovenste luchtweginfectie; 6 patiënten (10%) hadden een maag-darm infectie, 2 een herpes zoster (waarvan een ook een griepachtig beeld had), een maakte de bof door en één een niet nader gepreciseerde „koorts”. Al met al hadden dus 33 patiënten ($33/61 = 54\%$) waarschijnlijk een voorafgaande infectie, waarvan 16 binnen de eerste week en 12 in de tweede week voor het uitbreken van de polyradiculopathie. De maag-darm infecties kwa-

VIRUS	METHODE	VOORAFGAANDE INFECTIE
Epstein-Barr virus	Paul-Bunnell	+
Adenovirus	Faeceskweek	-
Cytomegalovirus	CBR, Virusisolatie	+
Varicellen/Zostervirus		
Varicellen/Zoster virus	CBR	+
Parotitisvirus	CBR	+
Cytomegalovirus	CBR, Virusisolatie	-
Cytomegalovirus	CBR	+
Herpes simplex virus	CBR, Virusisolatie	+
Coxsackie B virus	CBR	-
Cytomegalovirus	Virusisolatie	+
Parotitisvirus	CBR	-
Cytomegalovirus	CBR	-
Cytomegalovirus	CBR	+
Parainfluenzavirus	CBR	+

Tabel 7.1

Bewezen virusinfecties bij 14 patiënten. CBR = complementbindingsreactie.

men in elk seizoen voor; de griep/keelpijn syndromen hadden een lichte voorkeur voor herfst en winter (14 van de 24), een bevinding die ook door anderen is gedaan (244, 490). Laboratoriumonderzoek naar eventuele virussen werd bij 48 van onze patiënten verricht. Er waren in totaal 14 patiënten ($14/48 = 29\%$) met positieve aanwijzingen voor een virusinfectie waarvan 6 een cytomegalievirus infectie bleken te hebben doorgemaakt en één een mononucleosis infectiosa (Tabel 7.1). Deze groep valt niet geheel samen met de groep die een voorafgaande infectie had: 5 van deze 14 patiënten hadden geen voorafgaande symptomen.

7.2 Andere bevorderende factoren.

Vijf patiënten hadden een van de andere, aspecifieke factoren zoals beschreven in Hoofdstuk 3: drie een operatie (tandextractie, myoomverwijdering, galblaasextirpatie), één een insectenbeet, terwijl een patiënte zwanger was. Deze laatste vrouw beviel toen ze grotendeels was hersteld van het syndroom van Guillain-Barré, vlak voor ze met ontslag ging. Haar ziekteverloop verschilde niet noemenswaardig van dat van de andere patiënten; het kind was iets dysmatuur maar vertoonde geen aangeboren afwijkingen. Vijf patiënten meldden spontaan dat ze vlak voor ze ziek werden lichamelijk ernstig oververmoeid waren. Misschien dat dergelijke lichamelijke uitputting ook tot de aspecifieke bevorderende factoren moet worden gerekend.

7.3 Het eerste symptoom.

Soms hebben de patiënten enkele uren tot dagen voor het uitbreken van de eigenlijke polyradiculoneuropathie algemene verschijnselen zoals malaise, spierpijn en nek- of rugpijn (30, 94, 297, 310, 396). De spierpijn lijkt op die welke voorkomt na zware spierarbeid of sport. Het is niet duidelijk of deze pijn uit de spieren zelf komt dan wel in de achterwortels en sensibele ganglia moet worden gelocaliseerd (396). Soortgelijke pijnen komen ook voor bij acute poliomyelitis (396). De nek- en rugpijn kan berusten op meningeale irritatie in aansluiting aan de radiculoneuropathie. Nekstijfheid als gevolg van meningeale prikkeling komt eveneens voor als vroegsymptoom; de frequentie hiervan wisselt tussen de 6 tot 22% (30, 92, 208, 255). Een dergelijk meningeisme houdt geen verband met de hoeveelheid cellen in de liquor (303). Elf van onze patiënten hadden een gevoel van ziek zijn of malaise. Acht patiënten hadden spierpijn, vooral in de bovenbenen en kuiten. Dertien van onze patiënten hadden pijn in de nek, tussen de schouderbladen of in de thoracolumbale streek. Negen patiënten ($9/35 = 26\%$) waren in meer of mindere mate nekstijf.

Wanneer de verschijnselen van de polyneuropathie zelf het beginsymptoom vormen dan zijn dat in ongeveer de helft van de gevallen sensibele verschijnselen, voornamelijk paraesthesieën in voeten en handen, en bij ongeveer een kwart van de patiënten motorische verschijnselen (30, 200, 289, 310, 353, 381, 412, 491). In ons materiaal hadden 36 patiënten ($36/63 = 57\%$) als eerste symptoom sensibele stoornissen (waarvan 28 paraesthesieën en 8 uitvalsverschijnselen), 15 ($15/63 = 24\%$) motorische uitval en 9 patiënten beide. Bij 3 patiënten begonnen de verschijnselen aan de hersenzenuwen; dit is bekend uit de literatuur (93, 208, 303).

7.4 Samenvatting.

Ruim de helft van onze patiënten maakte voorafgaande aan de eigenlijke ziekte een infectie door, vaak bestaande uit een griepachtig beeld of een gastro-enteritis. Dit is in overeenstemming met de literatuur. Bij enkele van onze patiënten werd nadere virologische diagnostiek verricht; de helft van hen had een cytomegalie of Epstein-Barr infectie doorgemaakt. Ook een aantal andere aspecifieke bevorderende factoren waren bij onze patiënten aanwezig; misschien hoort hier ook lichamelijke uitputting bij. Acht van de patiënten hadden als vroeg verschijnsel spierpijnen en 13 irritatie van de meningen met rug- en nekpijn of nekstijfheid. Dit is ook beschreven in de literatuur. De eigenlijke polyneuropathie begon bij ongeveer de helft van de patiënten met paraesthesieën en bij een kwart met verlamningsverschijnselen, getallen bekend uit de literatuur.

HOOFDSTUK 8 DE STOORNISSEN IN DE MOTORIEK.

8.1 Inleiding.

De ziekte heet van oudsher de „opstijgende verlamming”. Dit gaat echter niet altijd op. In enkele grotere series ligt het aantal patienten met een opstijgend verloop tussen de 30 en 50% (30, 303, 306) en komt de afdalende variant voor bij 5 tot 9% van de patienten (30, 200, 303). Bij de overigen zijn armen en benen tegelijkertijd aangedaan. Meestal zijn de verlammingen symmetrisch maar afwijkingen zoals halfzijdige of gekruiste paresen komen ook voor (93, 200). De teruggang van de verschijnselen gaat meestal in omgekeerde volgorde waarbij de rompspieren en gordelspieren als eersten weer actief worden. Daarna volgen de armspieren en als laatste de beenspieren. Vaak zijn de verlammingen aan het distale deel van de extremiteit meer uitgesproken dan aan het proximale deel (37, 346, 355) hoewel sommigen het omgekeerde zien (140, 310, 353). Anderen menen dat bij ongeveer 60% van de patienten de proximale en distale spieren gelijk zijn aangedaan (30, 306, 412). In ons materiaal was er bij 47 patienten ($47/63 = 75\%$) een opstijgend verloop terwijl bij 7 ($7/63 = 11\%$) de verlamming aan de armen begon. Bij 21% van onze patienten begonnen de verlammingen asymmetrisch; op het moment van beademing waren deze asymmetrieën overigens grotendeels weer verdwenen. Bij ontslag waren soms weer andere links-rechts verschillen aanwezig. Een asymmetrische parese in het begin voorspelde geenszins enige asymmetrie in het verdere verloop. Bij de meeste patienten waren de proximale en distale spieren evenzeer aangedaan. Opvallend was dat soms, in een bijna geheel verlamde extremiteit, een vinger of teen nog een beetje bewogen kon worden.

Fasciculaties zijn een uiting van de motorische voorhoorncel, niet noodzakelijk van een uitval daarvan. Ze komen sporadisch voor bij polyneuropathieën en worden in zeldzame gevallen ook gezien bij Guillain-Barré patienten (92, 93, 306, 366). Wij hebben ze in onze patientengroep echter niet opgemerkt. Spierkrampen zijn in de acute fase eveneens beschreven; 3 van onze patienten hadden hier last van. Voorts hebben Guillain-Barré patienten soms myokimieën, vooral in de door de n. facialis verzorgde musculatuur (109, 307). Deze drie verschijnselen zijn te beschouwen als motorische prikkelingsverschijnselen, analoog misschien aan de sensibele prikkeling.

De meeste Guillain-Barré patienten hebben motorische en sensibele stoornissen en in ernstige gevallen ook autonome verschijnselen (bijvoorbeeld cardiovasculaire ontregelingen). Geïsoleerde autonome gevallen worden sporadisch gezien (294, 334, 496), zuivere sensibele vormen zijn nooit overtuigend beschreven, maar zuiver motorische vormen komen wel eens voor (tussen de 3 en 8%) (300, 306, 309, 310, 438). In ons materiaal waren 5 patienten die geen objectieve sensibele uitval hadden; ze hadden echter wel allemaal paraesthesieën in de neergangs- en plateau fase.

8.1.1 De weging van de verlamningsverschijnselen.

De gegevens betreffende de spierkracht van de patienten bij opname moesten uit de ziektegeschiedenissen worden bijeengegaard. De zwaarte van de verlammingen was door de behandelende artsen meestal redelijk nauwkeurig omschreven. In enkele gevallen was de (meer exacte) „Medical Research Council” schaal (MRC schaal) gehanteerd (2) (Tabel 8.1). Ten einde deze retrospectieve gegevens te standaardiseren, en om een vergelijking mogelijk te maken met de nacontrole, werd een indeling naar de ernst van de paresen gemaakt:

- parese geen (= 0) = volgens de status „normaal/intact” of MRC graad 5.
- parese licht/matig (= 1) = volgens de status „licht/matig/gedeeltelijk verlamd” of MRC graad 4 - 5.
- parese ernstig (= 2) = volgens de status „ernstig/grotendeels/zwaar verlamd” of MRC graad 3 - 4.
- parese compleet (= 3) = volgens de status „totaal/geheel/compleet verlamd” of MRC graad 0 - 3.

MRC SCHAAL

Graad 0	geen spiercontractie.
Graad 1	spoor spiercontractie zichtbaar.
Graad 2	actieve beweging mogelijk na uitschakelen van de zwaartekracht.
Graad 3	actieve beweging mogelijk tegen de zwaartekracht in.
Graad 4	actieve beweging mogelijk tegen de zwaartekracht en tegen weerstand in.*
Graad 5	normale kracht.

Tabel 8.1

Medical Research Council schaal.

* graad 4 kan worden onderverdeeld in: graad 4– tegen lichte weerstand, graad 4 tegen matige weerstand, graad 4 + tegen krachtige weerstand.

In grote lijnen waren de verlamningsverschijnselen ten tijde van het plateau symmetrisch. Het was daarom mogelijk om deze schaal te gebruiken voor: beide armen, romp, beide benen. Een geheel verlamde patient verwierf aldus 3/3/3. Door de getallen op te tellen ontstond een totale verlamningsscore van de patient; een geheel verlamde patient scoorde op deze wijze 9 punten.

8.2 Het verloop en de ernst van de verlammingen.

8.2.1 De neergangsfase.

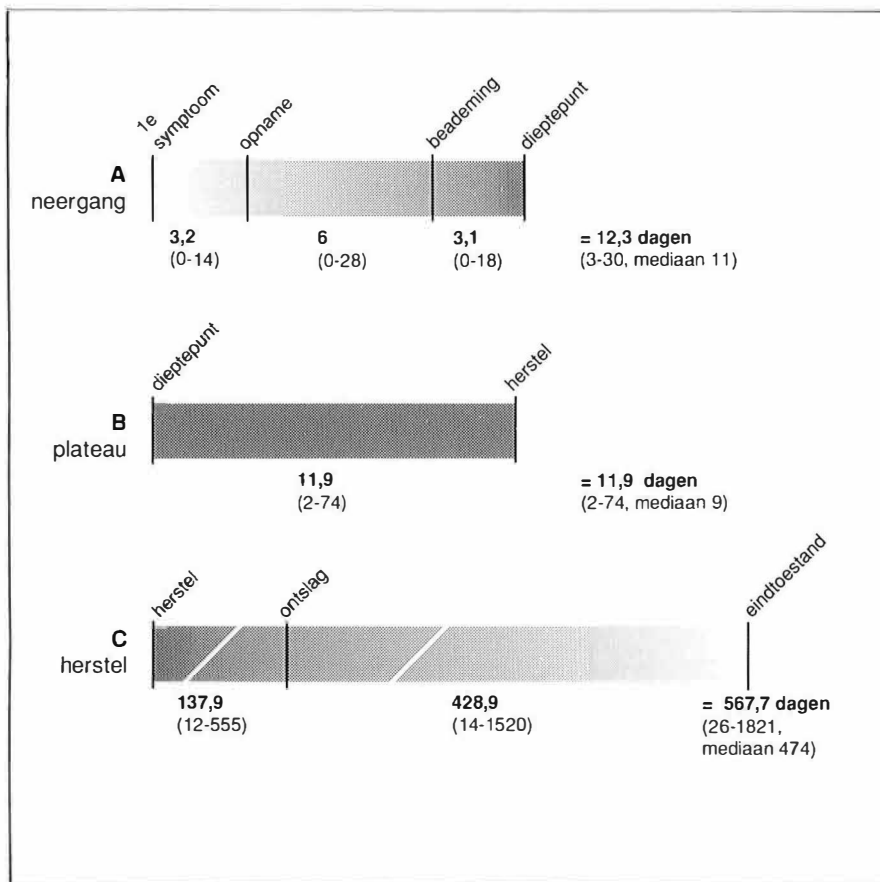
Over de duur van de neergangsfase bestaat in de verschillende series een redelijke eenstemmigheid: meer dan de helft van de patienten is binnen 2 weken,

70 a 80% binnen 3 weken op het dieptepunt (30, 45, 92, 140, 208, 306). Als gemiddelde duur van de neergangsfase wordt 8 tot 14 dagen opgegeven (65, 255, 289, 382, 458, 490, 491). Zeer korte neergangen komen voor waarbij de patient binnen 1 a 2 dagen aan de beademing ligt (93, 300). Volgens de gehanteerde definitie mag de neergang overigens niet langer duren dan 30 dagen. Bij onze patienten duurde het eerste deel van de neergangsfase (van het eerste symptoom tot aan de opname) gemiddeld 3,2 dagen (spreiding 0 - 14 dagen). Zes patienten werden opgenomen binnen de 24 uur na het uitbreken van de ziekte, 12 anderen binnen 2 dagen. Vanaf de opname tot het begin van de beademing duurde gemiddeld 6 dagen (spreiding 0 - 28 dagen). Binnen een week na opname werd 73% van de patienten reeds beademd. Enkel verslechterden daarna niet meer maar bij de meesten verergerden de symptomen nog duidelijk. De periode van het begin van de beademing tot aan het dieptepunt duurde gemiddeld 3,1 dagen (spreiding 0 - 18 dagen). Ruim de helft van onze patienten (52%) was 2 dagen na het starten van de beademing op het dieptepunt aangekomen. De verslechtering van de patienten was vaak niet continu. Soms brak pas na een aarzelend begin de verlamming in volle hevigheid uit. Soms was er ook een enkele dag waarop de neergang even stil leek te staan. Meerdere patienten vertoonden de eerste dag na aansluiting aan de beademing een dergelijke stilstand. Dit is schijn en komt doordat de patient zich subjectief wat beter voelt en geen energie hoeft te steken in het op gang houden van de ademhaling. De volgende dag ging de verslechtering meestal weer door. De gehele neergangsfase tesamen duurde bij onze patienten gemiddeld 12,3 dagen (spreiding 3 - 30 dagen, mediaan 11 dagen) (Fig. 8.1.A). Binnen een week was 21% van de patienten op het dieptepunt, na 2 weken al 70%. Slechts 7 patienten (11%) deden er langer dan 3 weken over al eer ze het moment van maximale uitval bereikten.

De ernst van de verlammingen bij opname was nogal verschillend en hing onder andere af van het moment waarop de patient werd ingestuurd. Dertien patienten ($13/63 = 20\%$) hadden nog een normale kracht in de armen en 47 ($47/63 = 75\%$) hadden slechts licht/matig krachtsverlies. De helft van de patienten had lichte verlammingen in de rompspieren. Bijna alle patienten hadden paresthesen aan de benen waarvan 21 ($21/63 = 33\%$) ernstig en 5 ($5/63 = 8\%$) al totaal. Twee patienten hadden bij de opname nog geen extremitetsparese: bij de ene was er alleen hersenzenuwuitval en bij de andere een sensibele stoornis. Een patient was al totaal verlamd aan armen en benen en ernstig verlamd aan de romp toen hij werd opgenomen.

8.2.2 *Het plateau.*

Ook over de duur van het plateau verschillen de meningen weinig. Deze duur varieert van 1 dag tot 1 a 2 maanden, gemiddeld 10 tot 14 dagen (65, 92, 136,



Figuur 8.1

Gemiddelde duur van de stadia (in dagen).

A = neergangsfase

B = plateaufase

C = herstelfase

255, 352, 458, 490). Af en toe wordt melding gemaakt van zeer lange plateau-fasen (tot 1 jaar!) waarna het herstel toch nog inzet (300). In het algemeen is echter meer dan 70% van de patienten binnen de 3 weken in de herstelfase gekomen (30, 92, 208). In ons materiaal was de gemiddelde plateauduur 11,9 dagen (spreiding 2 - 74 dagen, mediaan 9 dagen) (Fig. 8.1.B). Bij 41% van de patienten was de plateauduur minder dan 1 week, bij 76% minder dan 2 weken. Slechts 2 patienten hadden een plateauduur langer dan een maand, namelijk 61 en 74 dagen. Tijdens de plateaufase verloopt de curve horizontaal hoewel kleine schommelingen kunnen voorkomen, in die zin dat de ene dag een be-

paalde spiergroep wel iets bewogen kan worden en de andere dag weer niet. Bij een enkele patient werd het plateau bereikt vlak nadat de beademing begon. Anderen verslechterden daarentegen nog verder. Volgens de klassieke opvatting verloopt het herstel vaak in de omgekeerde volgorde als waarin de symptomen zijn ontstaan. In onze groep was dat niet zo duidelijk. De paresen begonnen vaak tegelijkertijd in romp, armen, benen en gelaat te wijken. Het herstel ging in gelaat en romp echter meestal sneller dan in de armen terwijl de benen nog langzamer genazen.

Zes en twintig patienten ($26/63 = 41\%$) hadden op het dieptepunt een ernstige maar niet complete parese van de armen; 6 van hen konden ook de benen nog enigszins bewegen. De andere 37 ($37/63 = 59\%$) waren compleet verlamd aan romp en extremiteiten en gedeeltelijk aan het gelaat. Vijf van hen hadden een totale uitval van de externe oogspieren, de aangezichtsmusculatuur en de tong/slikspieren.

8.2.3 *De herstelfase I.*

De fase van herstel zet in wanneer de patient de eerste tekenen van genezing toont. Is de literatuur over de periode van afgang en plateau redelijk eenstemmig, over de duur van deze herstelfase wordt zeer verschillend geoordeeld. Perioden van 1 week tot meer dan 2 jaar worden genoemd aler de eindtoestand bereikt zou zijn (136, 255). In de meeste publicaties blijkt 80 a 90% van de patienten na een jaar hersteld of in een stabiele toestand te zijn gekomen (30, 37, 61, 65, 92, 255); de overigen bereiken het jaar daarna de eindtoestand (381, 490). De algemene mening is dat na 2 jaar geen noemenswaardige verdere verbetering meer zal optreden (352, 381) hoewel een enkele patient ook daarna nog wat kan opknappen (92, 398, 490). Uit de literatuur blijkt dat patienten die ernstig verlamd geweest zijn een langere genezingsduur hebben dan patienten met lichtere stoornissen (381, 458). Hierdoor kunnen waarschijnlijk de grote verschillen in genezingstijd worden verklaard: de ene serie bevat namelijk veel meer ernstige patienten dan de andere.

De fase van herstel kan worden verdeeld in twee perioden: de tijdsduur vanaf het begin van de genezing tot het ontslag uit het ziekenhuis en de periode na het ontslag totdat de eindtoestand is bereikt. De periode vanaf het begin van de genezing tot aan het ontslag duurde in onze groep gemiddeld 137,9 dagen (spreiding 12-555 dagen, mediaan 101 dagen) (Fig. 8.1.C). Voor een patient was deze periode korter dan een maand, 12 patienten gingen tussen de 1 en 2 maand met ontslag naar huis en 11 tussen de 2 en 3 maand. Vierentwintig patienten ($24/58 = 41\%$) waren dus binnen de 3 maanden na het begin van het herstel thuis. Een en twintig patienten ($21/58 = 36\%$) werden tussen de 3 en 6 maanden ontslagen en nog eens 9 in het daarop volgende half jaar. Voor 4 pa-

tienten duurde de periode van begin herstel tot ontslag langer dan een jaar. Een deel van de herstelperiode wordt gebruikt om de patient van het beademingsapparaat af te wennen. De duur van deze ontwenningperiode was gemiddeld 23,8 dagen (spreiding 2-98 dagen). Slechts 5 patienten waren binnen een week ontwend; 24 ($24/59 = 41\%$) waren dit binnen de 3 weken. Zes patienten hadden meer dan 3 maanden nodig voor een succesvolle ontwenning. De motorische toestand op het moment van ontslag was voor alle patienten ongeveer gelijk: ze waren min of meer ambulant en konden zich net weer zelf redden. Meer in detail hadden op dat moment 44 patienten ($44/52 = 85\%$) nog een lichte tot matige parese van de armen terwijl 7 patienten ($7/52 = 13\%$) alweer een normale kracht in de armen hadden. Bij 33 patienten ($33/52 = 63\%$) was nog een lichte parese van de rompspieren aanwezig. Slechts 2 patienten hadden al weer normale kracht in de beenspieren; bij 39 ($39/52 = 75\%$) was nog een licht tot matige verlamming van de benen aanwezig en bij 11 ($11/52 = 21\%$) een ernstige verlamming.

8.2.4 *De herstelfase 2.*

Het laatste meetpunt in de ziektegeschiedenis is het moment waarop de patient genezen is of niet verder meer verbeterd: de eindtoestand. Dit is een moeilijk te bepalen punt; het laatste deel van het herstel gaat meestal zo langzaam dat de patient vaak op geen drie maanden nauwkeurig kan zeggen wanneer de verbetering eigenlijk is opgehouden. Bovendien is hij meestal niet meer onder neurologische controle. Bij onze patiente moest dit moment bepaald worden aan de hand van gegevens van anderen en vaak op grond van herinneringen van de patient en diens familie: moment van school- of werkhervatting, wanneer weer gaan sporten, wanneer zonder problemen op vakantie geweest en dergelijke. De hier genoemde getallen zijn dus subjectieve gegevens en moeten met enige reserve worden beschouwd. De gemiddelde duur van deze periode tussen ontslag en eindtoestand was voor onze patienten 428,9 dagen (spreiding 14- 1520 dagen, mediaan 310 dagen) (Fig. 8.1.C). Een patient was binnen een maand na ontslag genezen, en dus in de eindtoestand, en 2 andere binnen 2 maanden. Drieëndertig van onze patienten ($33/53 = 62\%$) waren binnen een jaar in de eindtoestand. De overigen bereikten het maximale herstel grotendeels in het tweede jaar na ontslag. De gehele herstelfase tesamen duurde gemiddeld 567,7 dagen (26-1821 dagen, mediaan 474 dagen).

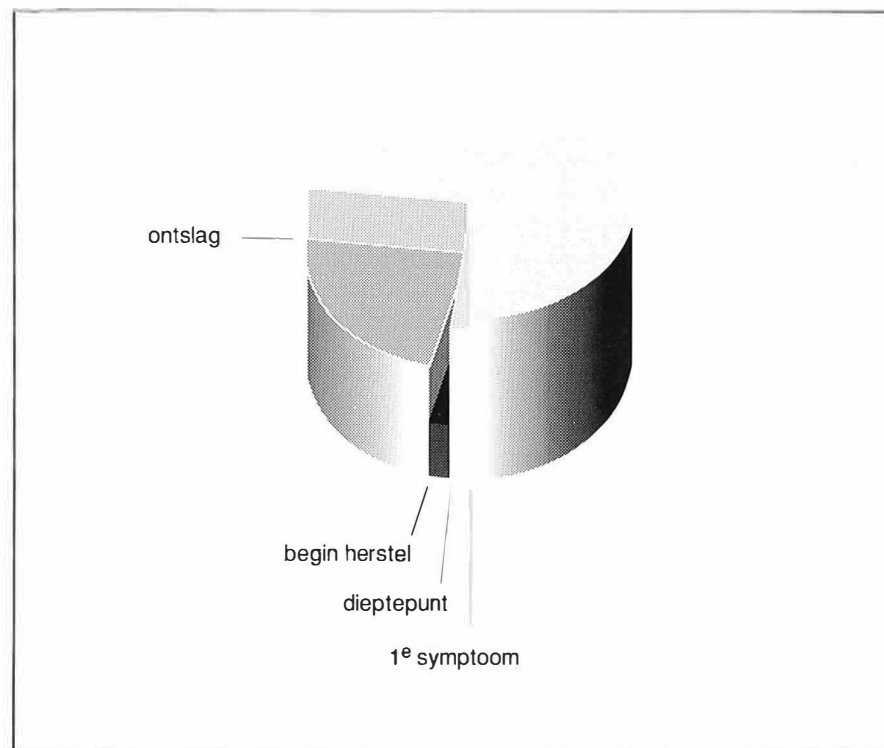
Lang niet alle patienten waren geheel genezen. Hoe vaak restverschijnselen optraden evenals de mate van invaliditeit die ze veroorzaakten wordt besproken in Deel III.

8.2.5 De duur van de opname.

De patiënten verblijven slechts een deel van hun ziekteperiode in het ziekenhuis. De gemiddelde opnameduur wordt in de literatuur nogal wisselend opgegeven, van 35 tot 147 dagen (255, 330). De reden van dit verschil is dat zowel ernstige als lichte gevallen worden meegeteld. Wanneer alleen acht wordt geslagen op patiënten opgenomen geweest op een intensive care unit (bijna allemaal beademd), dan is de gemiddelde opnameduur: 147 dagen (330), 137,6 dagen (491), 82 dagen (175), 140 dagen (208), 56,6 dagen (458). In onze patiëntengroep (allen beademd) was de gemiddelde opnameduur 160,5 dagen (spreiding 14-563 dagen, mediaan 130 dagen).

8.2.6 Onze „gemiddelde” patient.

Wanneer we alle stadia bij elkaar optellen dan was onze Guillain-Barré pa-



Figuur 8.2

De gemiddelde Guillain-Barré patient uit het onderzoek.

tient, vanaf het moment waarop hij de eerste verschijnselen voelde tot aan het moment waarop hij geheel genezen was of niet verder meer verbeterde tezamen 592,8 dagen ziek (Fig. 8.2). In deze totale ziekteduur zit een grote spreiding, namelijk van 31 tot 1925 dagen (mediaan 500 dagen). De opvallend korte ziekteduur van 31 dagen staat overigens alleen; de eerstvolgende patient was 135 dagen ziek. Eenentwintig patienten ($21/53 = 40\%$) waren, gerekend vanaf het begin, binnen het eerste jaar in een eindstadium en nog eens 17 binnen 2 jaar. Vijftien patienten hadden meer dan 2 jaar nodig al eer ze niet verder meer verbeterden waarvan 6 meer dan 3 jaar. De verdeling van de ziekteduur over de jaren was niet evenwichtig: tussen augustus 1955 en augustus 1969 was de gemiddelde ziekteduur 447,2 dagen (mediaan 315 dagen), tussen augustus 1969 en augustus 1983 733,1 dagen (mediaan 673 dagen). Vijf van de 6 patienten met een ziekteduur langer dan 3 jaar en slechts 6 van de 21 patienten met een kort ziekteverloop (minder dan een jaar) vallen in deze tweede helft. Een reden is moeilijk aan te geven; er zijn echter aanwijzingen dat de lichte gevallen tegenwoordig in het eigen ziekenhuis blijven en dat alleen de zwaardere gevallen naar ons worden doorverwezen.

8.3 De ataxie.

Ataxie kan een zeer uitgesproken symptoom zijn dat nogal eens vroeg in de ziekteperiode optreedt (355). Het zou vooral voorkomen bij kinderen (289, 309). De frequentie waarin het optreedt ligt tussen de 10 en 25% (65, 200). Bij de meeste patienten is de ataxie niet meer te onderkennen wanneer de motorische verschijnselen gaan overheersen. In de eindfase kan ze soms weer zichtbaar worden (289, 435). De ataxie kan zo uitgesproken zijn dat ze imponeert als cerebellair. In de oudere literatuur wordt dan ook wel gesproken van de cerebellaire vorm van het syndroom van Guillain-Barré (193). Het is echter in later jaren duidelijk geworden dat ziekten van het perifere deel van het zenuwstelsel ook kunnen leiden tot een ernstige ataxie (37, 107). Plaats en aard van de afwijkingen in de perifere zenuw die leiden tot deze atactische stoornissen zijn nog onduidelijk. Sommigen denken dat de spierspoelen of hun afferenten zijn aangetast (214, 487), anderen leggen de blaam bij de spinale ganglia (107). Vermoedelijk bestaat er een dissociatie tussen de afferente impulsen uit de spierspoelen en die uit de gewrichten waardoor de gnostische perceptie wordt ontwricht (394). De ataxie gaat altijd samen met een volledige areflexie. Dit is vooral duidelijk in de Guillain-Barré variant die het syndroom van Miller-Fisher wordt genoemd (ophthalmoplegie, areflexie, ataxie). In ons patientenmateriaal hadden 6 patienten ($6/63 = 10\%$), waaronder een kind, in het begin van de ziekte duidelijk atactische stoornissen.

8.4 Het reflexpatroon.

Volgens de definitie van het syndroom van Guillain-Barré zijn in het verloop van de ziekte de peesreflexen totaal afwezig. De huidreflexen blijven langer aanwezig dan de peesreflexen maar verdwijnen op den duur meestal ook (189, 200, 306). Het verdwijnen van de peesreflexen terwijl de spierkracht soms nog zeer redelijk is wordt verklaard uit een verlies van afferente impulsen, dit wil zeggen een onderbreking van de vezels van de spierspoelen naar het ruggemerg. Soms zijn er patienten waar de reflexen ook afwezig zijn in de niet aangedane spieren (37) maar over het algemeen volgt het verloop van de paresen ongeveer het verdwijnen van de peesreflexen (200, 310); zo kunnen zelfs in het begin van de ziekte de armreflexen nog intact zijn terwijl de beenreflexen al zijn verdwenen (200, 306). Dit was ook in ons materiaal zichtbaar: bij opname hadden 9 patienten ($9/56 = 16\%$) nog armreflexen en 3 patienten nog beenreflexen. Op het moment van het plateau bestond bij alle patienten een totale areflexie. Bij ontslag hadden 13 patienten ($13/41 = 32\%$) alweer armreflexen en 5 patienten een geheel normaal reflexpatroon. Bij de eindcontrole hadden 3 ($3/43 = 7\%$) nog een of meer afwezige armreflexen en 18 patienten ($18/43 = 42\%$) afwezige achillespeesreflexen waarvan 6 ook afwezige kniepeesreflexen hadden (Tabel 8.2). Dit is ook door anderen gezien (92). De gedachte dat de reflexen altijd afwezig blijven, zoals onder anderen gepropageerd door Guillain, wordt hiermee gelogenstraft (188).

AFWEZIGE REFLEX	AANTAL PATIENTEN	
	(n = 43)	
BPR	3	(7%)
TPR	2	(5%)
KPR	6	(14%)
APR	18	(42%)

Tabel 8.2

Aantal afwezige reflexen bij de eindcontrole (43 patienten).

Pathologische reflexen, wijzend op een betrokkenheid van het centrale motoreuron, passen niet in het concept dat het syndroom van Guillain-Barré een zuiver perifeer motorische aandoening is. Toch wordt in sommige publicaties melding gemaakt van levendige beenreflexen en afwijkende voetzoolreflexen in de zin van Babinski (65, 92, 200, 490). Ze zouden vooral voorkomen in het begin van de ziekte. Wij hebben ze nooit gezien.

8.5 Samenvatting.

Ruim de helft van de patiënten heeft volgens de literatuur een typisch opstijgend verloop van de verlammingen. In onze groep lag dit percentage iets hoger (70%). De afdalende vorm kwam bij 11% van onze patiënten voor. Vaak waren de verlammingen asymmetrisch welke asymmetrieën nogal wat wisselden en geen voorspellende waarde hadden. De proximale en distale spieren waren bij veel van onze patiënten gelijkelijk aangedaan, een feit bekend uit de literatuur.

De duur van de neergangsfase was in onze groep gemiddeld 12,3 dagen (literatuur 8-14 dagen) en van het plateau 11,9 dagen (literatuur 10-14 dagen). De herstelfase van onze patiënten was langer dan de gemiddelden uit de literatuur, zeer waarschijnlijk omdat onze serie uitsluitend beademde patiënten bevat. De periode van het begin van het herstel tot aan het ontslag duurde gemiddeld 137,9 dagen. De opnameduur was gemiddeld 160,5 dagen, iets langer dan elders wordt gevonden. Na het ontslag ging het herstel langzaam voort. De eindtoestand was bereikt gemiddeld 428,9 dagen na het ontslag. Al met al duurde de totale ziekteperiode van onze patiënten gemiddeld 592,8 dagen, mediaan 500 dagen. Het blijkt dat in de laatste jaren de ziekteduur langer wordt; misschien ligt een zekere patiënten selectie hieraan ten grondslag.

Bij opname wisselde de ernst van de verlammingen van patient tot patient. Ten tijde van het plateau had ongeveer 60% van de patiënten een volledige verlamming van alle romp- en extremitetsspieren. Bij bijna allemaal waren ook de spieren verzorgd door de hersenzenuwen in meer of mindere mate aangedaan. Bij 5 patiënten bestond een totale paralyse van romp, extremiteten en gelaat. Bij het ontslag waren alle patiënten ambulant en konden zich zelf weer redden. Bij het grootste deel waren niettemin nog lichte/matige paresen aanwezig, zowel aan de armen als aan de romp als aan de benen.

Ataxie als gevolg van sensibele uitval kwam bij 10% van onze patiënten voor, zoals ook in de literatuur wordt vermeld.

De reflexen waren in de beginfase nog niet volledig afwezig; tijdens de plateau-fase betond echter een totale areflexie. Bij ontslag waren bij twee derde deel van de patiënten de armreflexen alweer aanwezig terwijl een enkeling alweer een geheel normaal reflexpatroon had. Bij de eindcontrole bestonden bij ruim 40% van de patiënten nog afwijkende beenreflexen, met name was de APR vaak afwezig.

HOOFDSTUK 9 DE UITVAL VAN DE HERSENZENUWEN.

9.1 Inleiding.

Uitvalsverschijnselen van een of meerdere hersenzenuwen komen bij 30 tot 50% van alle Guillain-Barré patiënten voor (30, 310, 315, 412). Bij ernstig verlamde patiënten is meer hersenzenuwuitval aanwezig dan bij minder ernstig zieke patiënten, bij de ernstigste patiënten tot in 90% van de gevallen (53, 200, 306, 381, 458, 491). Uitval van hersenzenuwen kan een vroeg symptoom zijn, vaak al bij opname aanwezig (30); soms is het zelfs het eerste symptoom van de ziekte.

9.2 De stoornissen per zenuw.

– Stoornissen in de functie van de *n olfactorius* komen niet voor, worden althans nooit vermeld (412). Ook in ons materiaal kwamen ze niet voor.

– De *n opticus* is eigenlijk geen hersenzenuw maar een uitstulping van het cerebrum. Het myeline om de opticusvezels is dan ook centraal myeline en dus nooit betrokken in perifeer demyeliniserende processen. Toch zijn bij 1 tot 5% van alle Guillain-Barré patiënten afwijkingen aan de *n opticus* aanwezig, namelijk oedeem van de papil (stuwingspapillen) (30, 65, 93, 289, 412). De oorzaak van dit papiloedeem is onduidelijk. De oudste theorie is dat het ontstaat door stoornissen in de liquorresorptie doordat het verhoogde liquoreiwit neerslaat in de arachnoidale villi (117). Hiertegen pleit dat papiloedeem ook gezien wordt bij Guillain-Barré patiënten met een (nog) normaal liquoreiwit (259, 455) en dat bij isotopenonderzoek een normale terugresorptie wordt gevonden (56, 110). Verhoging van de intracraniele druk (hersenoedeem) zou een andere oorzaak kunnen zijn; dit idee is gebaseerd op de soms hoge liquor-drukken bij een lumbaal punctie en op een enkele CT- bevinding waarbij de ventrikels klein bleken te zijn (259). Aan de andere kant zijn bij enkele van dergelijke patiënten ook wijde ventrikels gezien, mogelijk berustend op een toename van de liquorproductie (148, 383). De meest recente theorie is dat de druk in de veneuse sinussen verhoogd is waardoor de liquorterugresorptie vermindert; ditzelfde mechanisme wordt wel gepostuleerd bij het ontstaan van de benigne intracraniele hypertensie (395). Voorlopig is echter nog niet zeker wat de oorzaak van het papiloedeem is. De stuwingspapillen verdwijnen bij de meeste patiënten spontaan, zonder dat er problemen met de visus voorkomen. Een enkele keer blijkt het papiloedeem zo sterk dat een beschadiging optreedt van de *n opticus* met soms blijvende visusvermindering (259, 304, 361). Het is daarom aan te bevelen om Guillain-Barré patiënten met papiloedeem regelmatig op hun visus en blinde- vlek- grootte te controleren. Bij een visusdaling kan dexamethason worden gegeven (259) of een ventriculo-peritoneale shunt

worden aangelegd (85). Zes van onze patienten ($6/62 = 10\%$) hadden in de acute fase in meer of mindere mate papiloedeem. Het gaf geen klachten maar werd bij het routineonderzoek ontdekt. Het verdween vanzelf in de herstelfase.

– *Oogbewegingsstoornissen*, aanleiding gevend tot dubbelbeelden, komen voor bij 7 tot 30% van alle Guillain-Barré patienten. Soms zijn de dubbelbeelden het enige teken van een latente oogbewegingsstoornis. Vaak is er ook objectief aantoonbare uitval. De n abducens is het vaakste aangedaan, resulterend in een parese van de m rectus externus. Daarna volgt de combinatie van n abducens en n oculomotorius (alleen externe gedeelte). Een geïsoleerde oculomotoriusuitval komt zelden voor, een geïsoleerde trochlearisuitval praktisch nooit. Af en toe zijn ook de interne oogspieren aangedaan, leidend tot pupilverschil of pupilstijfheid (310, 352, 462). Een dergelijke pupilstoornis gaat soms samen met een totale uitval van alle willekeurige motoriek zodat de patient volledig verlamd is „die akute totale Polyneuritis” (423). Het is moeilijk uit te maken of deze pupilafwijkingen berusten op parasymphaticusuitval of op sympathicusprikkeling. In de neergangsfase klaagden 15 van onze patienten ($15/62 = 24\%$) over dubbelbeelden waarvan 8 een objectief gestoorde oculomotoriek hadden, meestal een geïsoleerde uitval van de n abducens (4 patienten). In de plateaufase waren er 20 patienten ($20/61 = 33\%$) met dubbelbeelden, waarvan 15 (25%) een objectieve stoornis in de optomotoriek hadden, bestaande uit een geïsoleerde n abducens uitval (7 patienten) of een gecombineerde uitval. Bij ontslag waren al deze afwijkingen weer verdwenen. Slechts een van onze patienten had pupilverschil, namelijk een lichtstijve wijde en een nauwe pupil.

– De n *trigeminus* is betrekkelijk zelden aangedaan. Meestal wordt melding gemaakt van paraesthesieën in het gelaat maar ook motorische uitval komt voor. Het is overigens lang niet zeker of bij iedere ernstig zieke patient de functie van de kauwspieren wel volledig wordt onderzocht. De literatuur geeft percentages van 1 tot 20%, afhankelijk van de ernst van de ziekte (65, 93, 200, 289, 303, 310, 491). In ons materiaal hadden 10 patienten ($10/61 = 16\%$) een motorische, sensibele of gecombineerde uitval. Vier hadden kauwspierparesen, 8 hadden paraesthesieën rondom de mond, in de tong of in de kiezen. Alle stoornissen van de n *trigeminus* verdwenen tijdens de herstelfase.

– De n *facialis* is de hersenzenuw die het vaakste is aangedaan. Afhankelijk van de ernst van de ziekte varieert dit van 35 tot 75%, gemiddeld 50% (92, 309, 310, 458, 490, 491). De uitval begint vaak aan een kant en wordt in het verloop dubbelzijdig maar is dan wel vaak asymmetrisch. In een kwart van de gevallen blijft ze eenzijdig (30, 92, 93). Aangezichtsverlammingen treden vroeg in het ziekteverloop op; een eenzijdige verlamming kan zelfs het eerste symptoom zijn (93, 208, 303). De n *facialis* is de enige hersenzenuw waarbij nogal eens

restverschijnselen voorkomen. Volgens de literatuur heeft 5 tot 7% van de patiënten met een parese van de gelaatsspieren ook in de eindtoestand nog een aangezichtsverlamming (289, 366, 381). Drie van onze patiënten hadden een enkelzijdige n facialisuitval als beginsymptoom. In de fase van neergang hadden 37 patiënten ($37/63 = 59\%$) een aangezichtsverlamming, waarvan 5 halfzijdig en nog eens 5 asymmetrisch. In de plateaufase waren de verlammingen meer uitgesproken ($47/62$ patiënten $= 76\%$); ook nu waren er 5 halfzijdige verlammingen. Zeven patiënten hadden bij ontslag nog een aangezichtsverlamming; 4 van hen ($4/43 = 9\%$) hadden bij de nacontrole jaren later nog steeds dezelfde (enkelzijdige) parese. Een van onze patiënten had in de acute fase een „veranderde smaak”. Dit is een zeldzaam symptoom dat in de medische literatuur slechts sporadisch wordt vermeld (200). In een recente „personal experience” wordt het ook genoemd (203).

– De *achtste hersenzenuw* is zelden aangedaan. Uit de literatuur zijn slechts enkele gevallen bekend waar de functie van deze zenuw gestoord was (38, 72, 89, 272). „Brainstem auditory evoked potentials” wijzen op een letsel in het perifere deel van de gehoorszenuw (416). Vier van onze patiënten klaagden over doofheid. Drie van deze 4 hadden ook een dubbelzijdige facialisparese, de ander een enkelzijdige. Het is ook mogelijk dat hier sprake is geweest van een sereuze otitis media zoals vaker voorkomt bij patiënten met een aangezichtsverlamming (en met slikstoornissen) (234). Bij een van onze patiënten werd inderdaad door middel van een trommelvliespunctie vocht uit het oor verwijderd waarna het gehoor leek te verbeteren.

– *Slikstoornissen* berusten op een uitval van de n glossopharyngeus en de n vagus. Ze worden gevonden bij het grootste deel van de Guillain-Barré patiënten; bij de ernstigste patiënten in 70 tot 90% van de gevallen (200, 458, 491). Uitval van deze bulbaire zenuwen kan ook aanleiding geven tot een verlamming van de stembanden. Bovendien is een onderbreking van de autonome vezels in deze zenuwen verantwoordelijk voor het ontstaan van een aantal autonome functiestoornissen (476). De verschijnselen gaan gewoonlijk weer terug; sporadisch resteert echter een parese van palatum of stembanden (366). Bij onze patiënten waren de slikstoornissen over het algemeen een vroeg verschijnsel; 52 ($52/57 = 91\%$) hadden in de neergangsfase al slikklachten. Slechts 2 van onze patiënten hadden tijdens de plateaufase geen slikproblemen. De meeste patiënten kregen een maagsonde of gastrostomie volgens Kader zodat niet goed na te gaan is hoelang de klachten bleven bestaan. Ten tijde van het ontwennen waren ze weer verdwenen. Vier patiënten hadden bovendien in de neergangsfase een uitval van de stembandfunctie waardoor heesheid en ernstige benauwdheid ontstond. Bij 2 van hen was dit een zo vroeg symptoom dat de stembandparese de eigenlijke reden was voor de intubatie en niet de verlamming van de ademhalingspijpen. Een van onze patiënten hield

als restverschijnsel een dubbelzijdige recurrensparese over waardoor een blijvende tracheotomie met spreekcanule nodig was. Drie vrouwelijke patienten meldden bij de nacontrole dat ze niet meer zo goed konden zingen als voor de ziekte; het is niet duidelijk of dit een gevolg van de ziekte zelf was of van de behandeling (intubatie, tracheotomie).

– Uitvalsverschijnselen van de *elfde en twaalfde hersenzenuw* worden betrekkelijk weinig beschreven, namelijk van 1 tot, in ernstige gevallen, 2.5% (436, 458). Het is mogelijk dat de patienten op dit punt lang niet altijd goed worden onderzocht. Uitval van de *n accessorius* leek in ons materiaal pas laat in de ziekte te komen: draaien met het hoofd was bij verscheidene van onze patienten een van de laatste bewegingen die ze nog konden maken. Bij 5 van onze patienten stond genoteerd dat de tong paretisch was. Restverschijnselen in het territorium van de *elfde en twaalfde hersenzenuw* kwamen niet voor.

9.3 Samenvatting.

Stoornissen in de functie van de hersenzenuwen komen vooral voor bij ernstig aangedane patienten, volgens de literatuur in 70 tot 90% van de gevallen. In onze groep was dit ook het geval. De *n facialis* en de *nn glossopharyngeus* en *vagus* waren het vaakste aangedaan (respectievelijk bij 76% en 91% van de patienten), zoals ook in de literatuur wordt gemeld. Tien procent van onze patienten had papiloedeem, iets meer dan uit de literatuur bekend is; een oorzaak daarvoor werd niet gevonden. Een derde deel van de patienten had oogbewegingsstoornissen met dubbelzien, conform de literatuur. De functie van de *n trigeminus* was bij 16% van de patienten gestoord, voornamelijk in de sensibele sfeer. Enkele patienten werden doof in de acute fase van de ziekte; het is niet duidelijk of dit een neurogene dan wel otogene doofheid was. Stoornissen in de functie van de *nn accessorius* en *hypoglossus* worden in de literatuur slechts zelden genoemd en waren ook bij onze patienten maar sporadisch aanwezig. Opvallend weinig patienten hadden restverschijnselen aan de hersenzenuwen; het vaakste werd nog een blijvende aangezichtsverlamming gezien (bij onze patienten in 9%, volgens de literatuur bij 5 tot 7%).

HOOFDSTUK 10 DE STOORNISSEN VAN HET GEVOEL.

10.1 Inleiding.

Pijn in spieren en gewrichten is een vaak voorkomende klacht, niet alleen in het begin van de ziekte maar ook tijdens het verdere verloop. De pijn zit meestal in de bovenbenen of kuiten maar kan verder optreden in rompen en armen (93, 300, 310, 486, 491). De frequentie wisselt van 25 tot 60% (200, 208, 255, 303). Dit verschil wordt misschien veroorzaakt doordat deze series alle retrospectief zijn; in een prospectief onderzoek blijkt pijn bij 72% van alle Guillain-Barré patiënten voor te komen (396). De pijnen berusten deels op een prikkeling van de zieke zenuwen en achterwortels, wat zich ook laat aflezen uit de positief uitvallende proef van Lasègue (119). Er zijn niet alleen pijnlijke rekkingsverschijnselen uit lumbale wortels en zenuwen maar ook uit de cervicale. Daarnaast zijn er andere pijnen, vaak gelocaliseerd diep in de proximale spieren, toenemend bij druk op deze spieren (208, 303). Dit zijn dezelfde pijnen die al als vroeg symptoom voorkomen (186). Ze worden door veel patiënten omschreven als spierpijn zoals die wel optreedt een dag na zware lichamelijke inspanning. Patiënten met deze vorm van pijn hebben nogal eens een verhoogde CPK; de spieren zijn overigens bij morfologisch onderzoek normaal (396). Tot slot zijn er pijnen gelocaliseerd in de gewrichten doordat het spiercorset de gewrichtsdelen niet meer fixeert met als gevolg tractie aan banden en ligamenten. Deze verschillende pijnen kunnen zeer heftig zijn: „intolérable” (200). Ze zijn vaak moeilijk medicamenteus te beïnvloeden (zie Hoofdstuk 16.2). De gewrichtspijnen reageren goed op frequent verleggen van een lichaamsdeel of van de gehele patient. De pijn verdwijnt meestal tijdens de plateau fase hoewel sommige patiënten ook later nog wel last kunnen hebben, soms wel een jaar lang (30). De proef van Lasègue blijft aan de benen zeer lang positief. Ze wordt gebruikt om te beoordelen of er nog zenuwirritatie aanwezig is en geldt daarmee als maat voor de snelheid van mobiliseren van de patient. Alle hulpverleners moeten steeds weer bedacht zijn op deze pijnen; de patient kan zich zelf niet verdedigen, noch door woord of gebaar, noch door het automatisme van een musculaire defense. Van onze patiënten had 89% te eniger tijd tijdens de ziekte pijn, voornamelijk in de fase van de neergang en tijdens het plateau.

10.2 Sensibele prikkelingsverschijnselen.

Paraesthesieën treden al vroeg op in het ziekteverloop, bij 50 tot 80% van de patiënten (200, 303, 310, 355, 381, 412). Bijna al onze patiënten ($53/55 = 96\%$) hadden in het begin van hun ziekte dergelijke paraesthesieën in de voeten en ook vaak in de handen. Een aantal kreeg bovendien paraesthesieën over de

romp. Acht patienten hadden paraesthesieën in het gelaat (wangen, lippen, tong of kiezen); deze klacht is ook uit de literatuur bekend (300, 381). Deze paraesthesieën kunnen soms worden opgewekt door koude dranken of ijs (247). In de plateau fase bleven deze gevoelens aanwezig om in de herstelfase meestal langzaam te verdwijnen. Veel patienten raken er aan gewend en klagen er na verloop van tijd niet meer over. Bij de eindcontrole hadden nog 12 patienten ($12/41 = 29\%$) paraesthesieën, vooral in de voeten, vaak samen met uitval van de gevoelskwaliteiten.

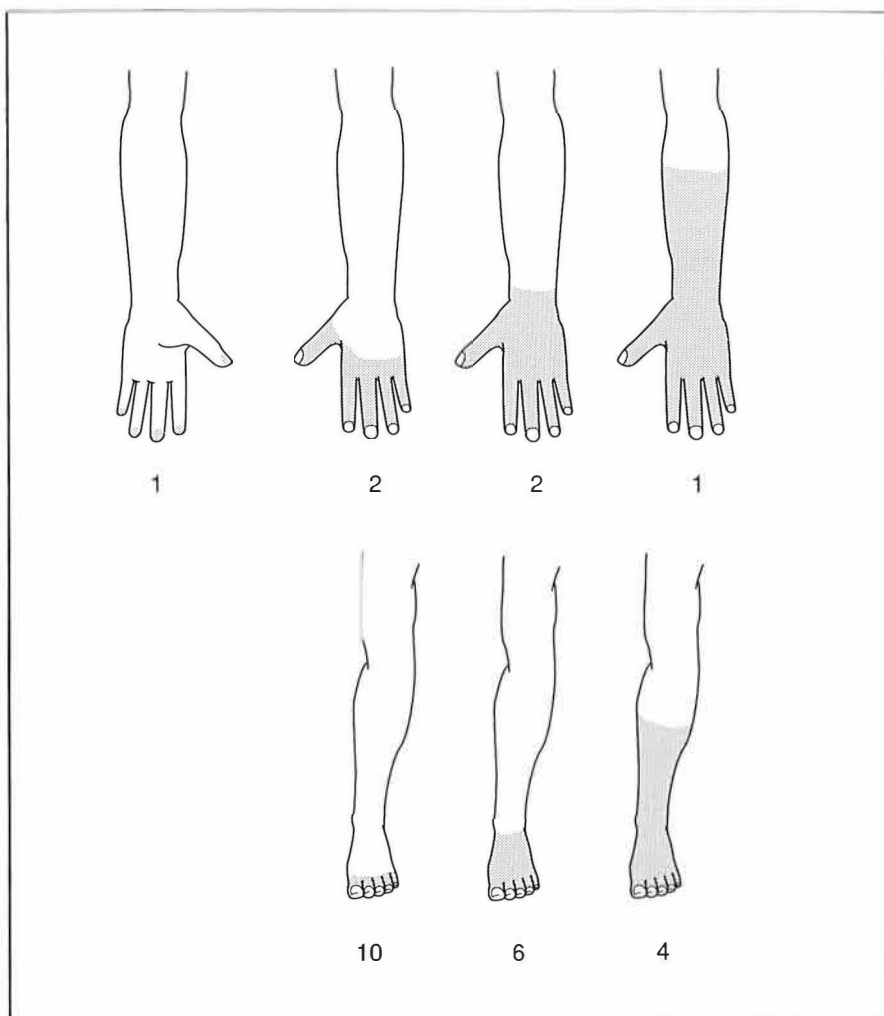
10.3 Uitval van de vitale sensibiteit.

Stoornissen in de vitale sensibiteit komen bij 40 tot 80% van de Guillain-Barré patienten voor, vooral bij de ernstig verlamde (93, 140, 200, 303, 310, 381). Het onderzoek van de sensibiteit is moeilijk en tijdrovend doordat de patient soms niet of nauwelijks in staat is antwoord te geven. De sensibiteitsafwijkingen vormen soms de hoofdmoot van de klachten, doch vaker staat het verschijnsel wat op de achtergrond vergeleken met de motorische stoornissen (30, 93). De uitval is meestal „kniekous en handschoenvormig” (53, 140, 200, 306, 355, 422, 436, 490) maar bereikt soms de romp waar dan een (vage) grens aanwezig is waaronder het gevoel is afgenomen. Deze grenzen staan bekend als de „ill defined sensory levels” (30, 53, 306). Van onze patienten hadden 44 ($44/56 = 80\%$) een, matig ernstige, handschoen- of kniekousvormige vermindering van de kop-punt discriminatie. Totale analgesie of anaesthesie kwam niet voor. Sensibiteitsgrenzen op de romp werden gevonden bij 13 patienten ($13/56 = 27\%$). Bij 5 patienten lag deze grens op de cervico-thoracale overgang en bij 4 in de thoraco-lumbale streek; de overige waren verspreid. De vitale stoornissen beginnen te verdwijnen aan het eind van de plateau fase en in de herstelfase. Ze blijven aan de benen het langste aanwezig. Bij de nacontrole bleken nog 6 patienten ($6/43 = 14\%$) lichte vitale stoornissen te hebben distaal aan de armen en 20 ($20/43 = 47\%$) distaal aan de benen. Deze uitvalsverschijnselen waren practisch altijd symmetrisch en hadden de typische polyneuropathie verdeling: handschoen- en sokvormig, soms alleen aan de toppen van de tenen (Fig. 10.1). In de herstelfase is het symptoom van Tinel vaak positief: voorzichtige tikjes op de voetrug geven een plotseling tintelend, electrisch gevoel dat uitschiet naar de tenen. Het naar perifeer opschuiven van dit symptoom kan worden gebruikt om de snelheid van zenuwregeneratie aan te geven (Fig. 10.2).

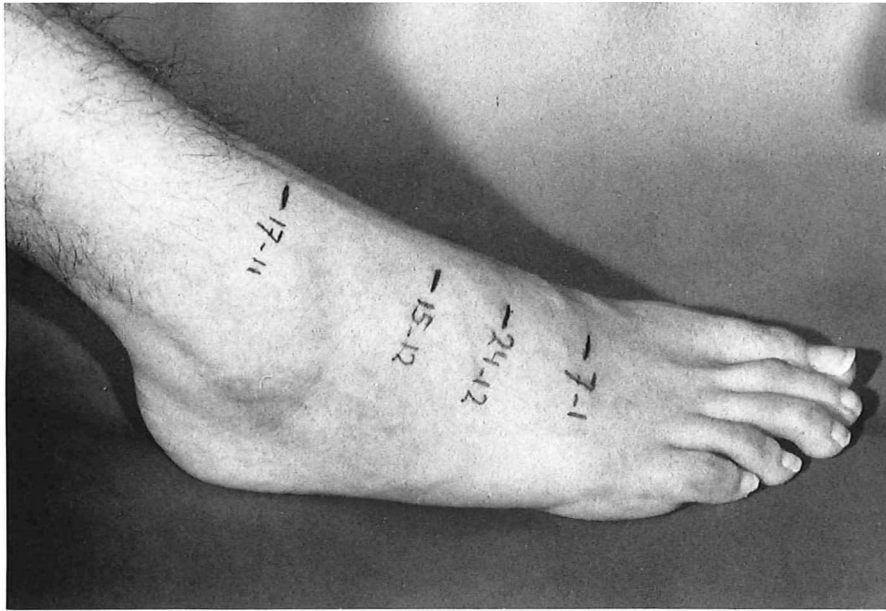
10.4 Uitval van de gnostische sensibiteit.

De stoornissen in de gnostische sensibiteit zijn vaak veel uitgebreider dan die in de vitale sensibiteit (37, 300, 306, 381, 490). Dit verschil wordt veroorzaakt

doordat de gnostische vezels in de perifere zenuw een dikkere myelineschede hebben dan de vitale vezels en daardoor kwetsbaarder zijn bij demyeliniserende processen. Gnostische stoornissen komen vooral voor bij ernstig zieke patiënten (in de ernstigste groep van 45 tot 60%) (93, 491). Ze bestaan uit een gestoorde of opgeheven bewegingszin en vibratiezin. Bovendien kan beschadiging van de afferenten een sensorische ataxie geven (zie Hoofdstuk 8.3). De gnostische kwaliteiten waren bij 27 van onze patiënten ($27/44 = 61\%$) in de neergangsfase gestoord, vooral in de benen. In de plateaufase waren ze bij 30



Figuur 10.1
Stoornissen in de vitale sensibiliteit (de getallen geven het aantal patiënten aan).



Figuur 10.2
Opschuiving van het symptoom van Tinel naar distaal (de getallen zijn data).

(30/42 = 71%) gestoord, in armen en in benen. Deze stoornissen waren bij 14 patiënten zo ernstig dat ze helemaal niet meer wisten waar de benen waren; soms lagen ze erop of hing een been ongemerkt buiten het bed. Twee patiënten „bestonden alleen nog uit een hoofd”, waar de rest van het lichaam was voelden ze niet. In de herstelfase bleken 21 (21/41 = 51%) stoornissen te hebben, vooral in de benen en voeten. Bij de nacontrole hadden nog 17 (17/43 = 40%) een, steeds symmetrische, stoornis in de fijne tastzin, bewegingszin en vibratiezin van de tenen. Bij 12 van deze patiënten waren eveneens stoornissen in de vitale sensibiteit overgebleven.

10.5 Samenvatting.

Veel Guillain-Barré patiënten hebben ernstige pijn. Dit betreft zowel zenuw- als spier- als gewrichtspijnen. Bijna 90% van onze patiënten had pijn te eniger tijd tijdens de ziekte. De proef van Lasègue is meestal positief; ze kan worden gebruikt als maat voor de activiteit van het proces. Paraesthesieën kwamen voor bij bijna al onze patiënten (in de literatuur wordt 80% genoemd). De stoornissen in de vitale sensibiteit stonden vaak wat op de achtergrond en bleven beperkt tot een handschoen- en sokvormige hypalgesie. Ze bleven wel lang bestaan; bij ongeveer de helft van onze patiënten waren bij de eindcon-

trole nog (lichte) vitale stoornissen te vinden. De stoornissen in de gnostische sensibiliteit waren over het algemeen wat meer uitgesproken dan die in de vitale sensibiliteit. Ze kwamen in de acute fase voor bij 71 % van onze patienten (litteratuur tot 60%). Bij de eindcontrole had nog 40% van de patienten gnostische stoornissen; dit waren meestal dezelfde patienten die ook vitale uitval hadden.

HOOFDSTUK 11 DE STOORNISSEN VAN HET AUTONOME SYSTEEM.

11.1 Inleiding.

Sinds de klassieke publicatie van Lichtenfeld is veel geschreven over de functiestoornissen van het autonome perifere zenuwstelsel bij patienten met het syndroom van Guillain-Barré (233, 282, 430). De indruk bestaat dat deze autonome dysfuncties vooral voorkomen bij patienten waar de ziekte een ernstig verloop heeft (53, 170, 208, 268, 381). De aandoening van de autonome vezels berust, zoals elders in het zenuwstelsel, primair op een demyelinisatie. In het efferente deel van sympathicus en parasympathicus zijn de postganglionaire vezels ongemyeleiniseerd zodat hier alleen de preganglionaire vezels zijn aangetast. Het afferente deel van deze systemen bestaat echter voornamelijk uit gemyeliniseerde vezels en is daardoor volledig in het proces betrokken. Klinisch zijn inderdaad naast stoornissen in het efferente deel van het autonome systeem ook stoornissen in het afferente deel aantoonbaar, bijvoorbeeld in de baroreceptorvezels of in de autonome afferenten uit de blaas waardoor de autonome reflexbogen onderbroken worden (241, 476). Uitval van de efferente sympathische vezels kan behalve een hypofunctie van het effectororgaan ook een hyperfunctie vertonen als gevolg van de zogenaamde denervatie overgevoeligheid. Dit fenomeen berust op een onvoldoende re-uptake van de sympathische neurotransmitter terwijl er bovendien een toename is van de adrenerge receptoren op de postsynaptische celmembraan (91, 111). Een stoornis in het efferente parasympathische deel van het autonome systeem geeft slechts uitvalsverschijnselen en nooit overprikkelingsverschijnselen omdat de parasympathische neurotransmitter niet door re-uptake maar door afbraak wordt geelimineerd, welke afbraak ongestoord is (262). Het klinisch beeld is meestal zeer bont, bestaande uit een niet goed te ontwarren mengeling van autonome uitvals- en prikkelingsverschijnselen: de „pandysautonomie”. Deze klinische verschijnselen omvatten onder andere stoornissen in blaas- en darmfunctie, een gestoorde zweetsecretie en cardiovasculaire stoornissen.

11.2 Blaas- en darmfunctiestoornissen.

De eerste patient door Guillain, Barré en Strohl beschreven had een blaasfunctiestoornis in de zin van een urineretentie (186). Deze autonome stoornis is soms moeilijk in te schatten omdat de patient bedlegerig is, wat de spontane mictie bemoeilijkt en omdat in ernstige gevallen de buikwandspieren, die meehelpen bij de mictie, verlamd zijn (300). In de literatuur worden, met in acht nemen van deze restricties, bij ongeveer 40% van de patienten neurogene blaasstoornissen gemeld (303, 436). De stoornissen kunnen al heel vroeg in

het ziektebeeld aanwezig zijn en dan leiden tot een verwijzing naar de uroloog (241, 258). Sommige patienten komen tot een spontane mictie met behulp van parasympathicomimetica. Meestal krijgt de patient echter, mede op verpleegkundige gronden, een verblijfscatheter. Deze blijft vaak zitten tot in het begin van de herstelfase; de meeste patienten hebben daarna geen problemen meer met de mictie. Van onze patienten hadden 43 ($43/57 = 75\%$) mictiestoornissen in de zin van een retentieblaas met meestal overloop incontinentie.

Bij enkele patienten worden stoornissen in de darmfunctie gemeld (170). Deze berusten, zoals de mictiestoornissen, op een hypofunctie van de parasympathicus. Ze bestaan uit maagretentie of uit een gestoorde darmmotoriek. Goulon beschrijft hoe bij een dergelijke patient chirurgisch werd ingegrepen; behalve een forse uitzetting van het distale deel van de darm werden geen afwijkingen gevonden (170). Deze darmverschijnselen doen zich met name voor op het moment dat de patient op het dieptepunt komt. Wij zagen maagretentie bij 12 patienten en stoornissen in de darmbewegingen bij 3 waarvan één een klassieke paralytische ileus had. Bij deze laatste patient is een afwachterende houding aangenomen en inderdaad kwam na enkele dagen de darmmotoriek spontaan weer op gang.

11.3 Stoornissen in de zweetsecretie en de vasomotoriek.

Een toegenomen zweetsecretie berust op een hyperfunctie van de sympathicus. Vooral in het laatste deel van de neergangsfase en tijdens de plateau fase kunnen de patienten dusdanig heftig transpireren dat correcties van de vochtbalans en het serum natrium gehalte noodzakelijk zijn. Van onze patienten had 34 ($34/50 = 68\%$) een dergelijke hyperhydrosis. Vaak ging dit samen met een hypersecretie van speeksel en bronchiaalvocht. Klinisch hebben wij nooit een verminderde zweetsecretie gezien maar Tuck kon met behulp van zweettesten wel degelijk gebieden van anhydrosis aantonen bij Guillain-Barré patienten (476).

Bijna alle patienten hebben in de acute fase perifere autonome stoornissen aan de voeten en soms aan de handen (65, 300, 381). Deze blijven aanwezig tot ver in de herstelfase, soms nog wel 2 jaar. De voeten zijn rose-blauw, voelen koud aan en kunnen opvallend transpireren. De huid is glanzend, glad en kwetsbaar. Het beeld is dat van een Südeckse dystrofie. In de genezingsfase kan men de grens waaronder deze verschijnselen optreden heel langzaam naar beneden zien trekken. Deze autonome stoornissen zijn, samen met de immobilisatie, verantwoordelijk voor de ontkalking van de voetbotten die de patienten vaak vertonen (Fig. 11.1). Dit geeft tijdens de mobilisatie nogal eens problemen doordat pijn in de voeten optreedt. Ten minste 10 van onze patienten hadden deze klachten. Meestal verdwijnen ze na enige maanden spontaan.



Figuur 11.1
Ontkalking van het voetscelet: mottig aspect van de botten, „portretlijst” verschijnsel.

Een andere autonome dysfunctie bestaat uit stoornissen in de pupilmotoriek. Patienten met een algehele of gedeeltelijke uitval van de uitwendige oogspieren kunnen ook een uitval hebben van de inwendige oogspieren, dit wil zeggen niet op licht reagerende pupillen. Zelfs komt pupilstijfheid voor bij nog intacte oogbewegingen (492). Slechts een van onze patienten had een, eenzijdige, pupilstijfheid met een gestoorde optomotoriek.

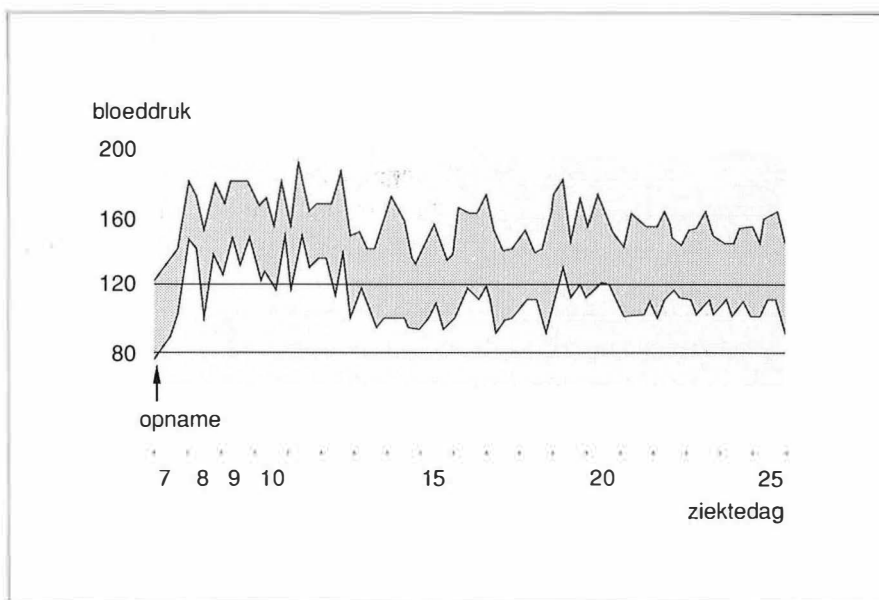
Sporadisch zijn er meldingen van Guillain-Barré patienten met de verschijnselen van een „inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome”, mogelijk berustend op een stoornis in de autonome afferenten naar de neurohypofyse (209, 374). In ons materiaal kwam dit niet voor.

11.4 De cardiovasculaire ontregelingen.

De ernstigste autonome complicaties komen van de kant van het cardiovasculaire systeem. Ze bestaan uit hypertensie, hypotensie en ritmestoornissen. Dit zijn gevreesde verschijnselen die, sinds de invoering van de kunstmatige beademing, verantwoordelijk zijn voor ongeveer de helft van de overblijvende mortaliteit bij Guillain-Barré patienten (252).

11.4.1 Hypertensie.

Hypertensie, gedefinieerd als een bloeddruk van meer dan 140/100 mm Hg, boven de 50 jaar meer dan 150/100 mm Hg en bij patienten met een preexistente hypertensie meer dan 25 mmHg boven hun gewone druk, komt voor bij



Figuur 11.2

Verloop van de bloeddruk in de eerste maand van de ziekte (vrouw, 20 jaar, normale bloeddruk 120/80 mm Hg).

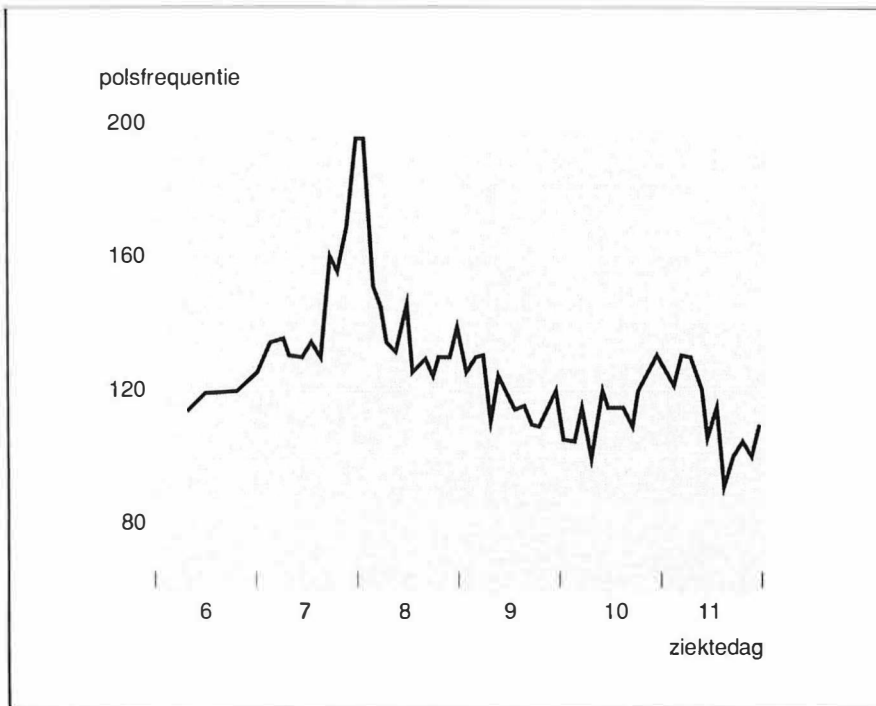
ongeveer 60% van de ernstige patienten (282, 491). Het is een vroeg symptoom en het strekt zich uit tot ver in de plateaufase, soms tot in de herstelfase. Zowel systolische als diastolische bloeddruk zijn verhoogd waarbij extreme waarden kunnen worden bereikt (Fig. 11.2). De oorzaak van de hypertensie is waarschijnlijk een sympathische hyperactiviteit die perifere vasoconstrictie en daardoor bloeddrukstijging geeft. Dit idee wordt ondersteund doordat bij meerdere patienten een verhoogde uitscheiding van catecholaminen in de urine wordt gevonden (131, 451). Anderszins zou ook onder sympathische invloed de renine uitscheiding in de nieren kunnen toenemen, leidend tot bloeddrukverhoging (275, 442). Therapeutisch ingrijpen is moeilijk en gevaarlijk omdat, door de labiliteit van het hele systeem, een doorschieten naar een veel te lage bloeddruk mogelijk is. In noodgevallen (dreigende myocardbeschadiging of cerebrale hypertensive crises) kunnen alpha of beta blokkers worden geprobeerd. Hypertensie kwam voor bij 45 van onze patienten ($45/57 = 79\%$). Bij de meeste was de bloeddruk voortdurend te hoog maar bij sommige patienten traden korte crises op van hypertensie, rood gelaat en heftige transpiratie.

11.4.2 Hypotensie.

Hypotensieve perioden, gedefinieerd als een systolische bloeddruk lager dan 80 mm Hg, komen bij 30 tot 40% van de patienten voor (282). De hypotensie treedt op in betrekkelijk korte episoden (uren tot enkele dagen), voornamelijk tijdens het plateau, soms midden in een hypertensieve periode. Ze kan worden geluxeerd door de patient rechtop te zetten of door bepaalde medicijnen die een bloeddrukverlagend neveneffect hebben (108). De oorzaak is waarschijnlijk een hypofunctie van de sympathicus. Dit geeft verwijding van het perifere vaatbed met aldaar ophoping van bloed zodat de terugvloed naar het hart vermindert. Misschien spelen ook afferente letsels met een onderbreking van de baroreceptorreflex een rol (359). De therapie bestaat uit het bevorderen van de terugstroom naar het hart (bed in Trendelenburg) of uit het vergroten van het circulerend bloedvolume (plasmainfuus). Dopamine is nuttig omdat het door een directe werking op het myocard de contractiekracht van het hart bevordert. Van onze patienten hadden 15 ($15/57 = 26\%$) een hypotensieperiode; een patient is overleden in een hypotensie veroorzaakt door het gebruik van anxiolytica. Al deze patienten waren ouder dan 50 jaar.

11.4.3 Tachycardie.

Tachycardie (in afwezigheid van koorts, hypercapnie of electrolytontregeling) wordt gezien bij meer dan 50% van de patienten (282, 491). De oorzaak is waarschijnlijk een sympathicus hyperfunctie hoewel anderen een vagusparese

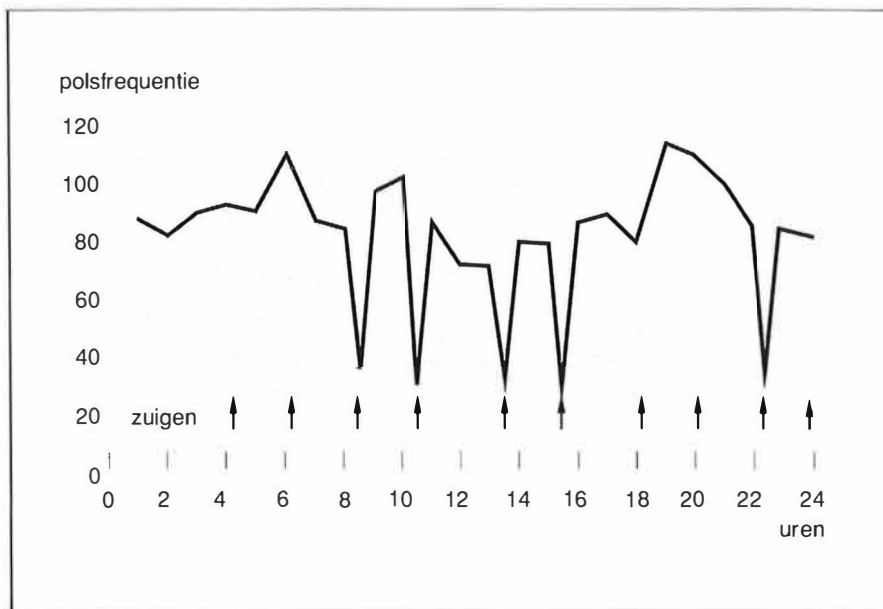


Figuur 11.3
Verloop van de polsfrequentie in de eerste ziekte weken (man, 29 jaar, normale polsfrequentie 80/min.).

waarschijnlijker achten (347). Wij zagen bij 46 patiënten ($46/62 = 74\%$) een tachycardie van meer dan 100/minuut. Het betrof altijd sinustachycardieën hoewel in de literatuur ook ventriculaire tachycardieën vermeld worden (178). De hartfrequentie liep vaak op tot 150/min., soms tot 200/min (Fig. 11.3). Ze ontstond, zoals de hypertensie, vroeg in de ziekte en bleef bij 20 patiënten tot in de herstelfase voortdurend aanwezig. Therapeutische beïnvloeding is moeilijk; digitaliseren had bij onze patiënten weinig effect.

11.4.4 Bradycardie.

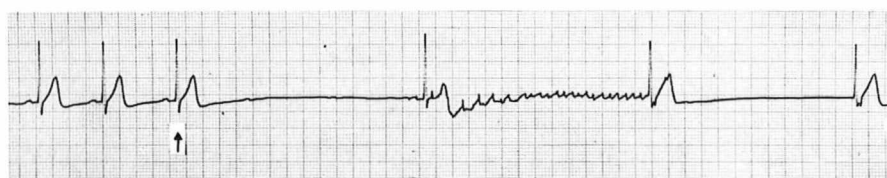
Bradycardie-aanvallen komen voor bij 13 tot 44% van de patiënten (170, 282, 381, 491). Deze aanvallen zijn kortdurend en worden gemakkelijk over het hoofd gezien; soms worden ze alleen gemerkt bij een continue bewaking (233). Ze kunnen spontaan optreden maar zijn zeer gemakkelijk te provoceren, met name door intratracheaal zuigen of door de tracheacanule aan te ra-



Figuur 11.4

Aanvallen van bradycardie opgewekt door uitzuigen van de longen (man, 66 jaar).

ken (Fig. 11.4). Ook andere manipulaties aan de patient (bijvoorbeeld blaas-ontlediging) kunnen een aanval oproepen. De bradycardieën zijn meestal van sino-auriculaire oorsprong maar atrio-ventriculaire blocs komen ook voor (Fig. 11.5) (178, 268). Soms springt er geen eigen ventrikelritme in en ontstaat een complete asystolie. De oorzaak van de bradycardieën is niet duidelijk. Ze kunnen niet goed worden verklaard uit een sympathicus-hypofunctie terwijl een parasympathische hyperfunctie bij Guillain-Barré patienten waarschijnlijk niet bestaat. Misschien kan een stoornis in de parasympathische afferenten deze afwijkingen oproepen (262). Wij zagen bij 7 van onze patienten ($7/61 = 11\%$) bradycardiaanvallen optreden. In de litteratur wordt behandeling met



Figuur 11.5

Atrio-ventriculair blok in het electrocardiogram. De P-top is verdwenen.

atropine aanbevolen; wij zagen hiervan echter weinig effect. Sinds een aantal jaren wordt bij die patienten die een aantal blocs hebben doorgemaakt een externe pacemaker ingebracht die inspringt wanneer het eigen hartritme van de patient onder de 60/min. komt (66, 143, 268).

11.5 Samenvatting.

Stoornissen in de functie van het autonome zenuwstelsel komen vaak voor, met name bij de ernstig verlamde patientengroep. Ze kunnen berusten op een hyperfunctie of op een hypofunctie van de sympathicus en op een hypofunctie van de parasympathicus. Naast de efferente vezels kunnen ook de afferente vezels zijn aangedaan waardoor de autonome reflexboog wordt onderbroken. Verlammingen van de blaas- en darmspieren komen vaak voor evenals stoornissen in de zweetsecretie en de perifere vasomotoriek. Het meest ernstig zijn de cardiovasculaire ontregelingen die, sinds de invoering van de kunstmatige beatmaking, nog verantwoordelijk zijn voor de helft van de overgebleven mortaliteit. Hypertensie en tachycardie zijn waarschijnlijk een gevolg van sympathische hyperactiviteit. De hypotensie aanvallen komen mogelijk door een sympathicus parese. De oorzaak van de bradycardieën is onduidelijk. In onze patientengroep traden de stoornissen vooral op in het laatste deel van de neergang en in het eerste deel van het plateau, met uitzondering van de tachycardie en de hypertensie die langer konden duren. Uiteindelijk verdwenen alle stoornissen zonder restverschijnselen na te laten. Hypertensie en tachycardie kwamen in onze groep wat vaker voor dan elders (misschien doordat wij minder ruime grenzen hanteerden) maar in het algemeen verschilde de frequentie waarmee bij onze patienten autonome verschijnselen optraden niet wezenlijk van wat in de litteratuur wordt vermeld.

HOOFDSTUK 12 DE KUNSTMATIGE BEADEMING.

12.1 Inleiding.

De belangrijkste inademingsspieren zijn de intercostaalspieren en het diafragma. Door hun contractie wordt de intrathoracale ruimte groter waardoor buitenlucht wordt aangezogen: de inspiratie. Het diafragma levert in rust de grootste bijdrage, namelijk drie vierde van het normale ademvolume. In normale omstandigheden verloopt de uitademing passief, onder invloed van de zwaartekracht en de elasticiteit van de long. Een geforceerde uitademing ontstaat voornamelijk door een contractie van de buikspieren waardoor een inkrimping van de intraabdominale ruimte optreedt. Het diafragma wordt hierdoor omhoog geduwd met als gevolg een verkleining van de intrathoracale ruimte. Bovendien contraheert de *m triangularis sterni* waardoor de ribbenkooi naar beneden-binnen wordt getrokken.

Wanneer het diafragma paretisch is kunnen intercostaalspieren en hulpademhalingsspieren samen nog zorgen voor een voldoende ventilatie, althans bij een zittende patient. In liggende houding duwen de buikingewanden het verlamde diafragma omhoog met als gevolg een sterke verkleining van het longvolume. Dit is ook te zien aan de adembewegingen in liggende houding: waar onder normale omstandigheden tijdens de inspiratie de buik uitzet zal bij een diafragma-parese de buikwand mee naar binnen gaan (paradoxe ademhaling). Het verdient om bovengenoemde redenen aanbeveling bij patienten, verdacht van een diafragma-verlamming, de longfunctie te bepalen in zittende en daarna in liggende houding (232). Door de verlammingen van de ademhalingsspieren wordt het transport van de ademlucht belemmerd. Dit geeft stoornissen in de ventilatie/perfusie verhouding waardoor eerst hypoxaemie en in extreme gevallen uiteindelijk hypercapnie ontstaat. Bij patienten met aandoeningen van het perifere motore neuron kunnen bovendien de buikspieren verlamd zijn. Hierdoor neemt de hoestkracht af waardoor secreet in de luchtwegen stagneert. Dit kan ook weer leiden tot een verminderde gaswisseling.

12.2. De dreigende respiratoire insufficiëntie.

12.2.1 De klinische verschijnselen.

Patienten met het syndroom van Guillain-Barré hebben vaak functiestoornissen in de intercostaalzenuwen en in de *phrenicus* waardoor de ademspieren paretisch worden. Bij ongeveer 20% van de patienten komt het tot een onvoldoende ademhaling (Hoofdstuk 5.3). Dit kan snel optreden, binnen 2 tot 3 dagen na het eerste symptoom (398, 422). Het opstijgen van de paresen naar de

armen, het optreden van een dubbelzijdige facialisparesse en verlammingen van schouder en nekspieren wijzen alle op een naderbij komen van de diafragma-parese. Het eerste teken van een te kort schieten van de ademhalingsspieren is het sneller en oppervlakkiger worden van de ademhaling. Vervolgens worden de hulpademhalingsspieren ingeschakeld. Het hoesten wordt minder krachtig en de patient begint te klagen over vermoeidheid. Hij houdt met al zijn macht de respiratie op gang tot hij helemaal is uitgeput. Dan stopt de ademhaling. Er is geen gaswisseling meer en de CO₂ spiegel van het bloed begint snel te stijgen. Tesa-men met de nu veel te lage PaO₂ kan dit in korte tijd leiden tot de dood. Bij deze snelle verslechtering spelen soms andere factoren een rol. Zo kunnen de hoestreac-ties verminderd zijn als gevolg van een buikspierparese; dit geeft een stase van secreet in de luchtwegen, nog verergerd door een eventuele speekselvloed. Door verlamming van de slik-musculatuur (een veelvuldig en vroeg optredend verschijnsel) kan gemakkelijk worden geaspireerd. Bovendien kan de ademhaling nog worden belemmerd door een verlamming van de stembanden (200, 392). Het lijkt aannemelijk dat preexis-tente longziekten eveneens kunnen bijdragen tot het versneld optreden van gaswisselingsstoornissen. Drieëndertig van onze patienten ($33/63 = 52\%$) la-gen al binnen een week na het eerste symptoom aan de beademing, waarvan 2 binnen 2 dagen en nog eens 6 binnen 3 dagen na het allereerste verschijnsel. Achttien patienten ($18/61 = 30\%$) waren bij binnenkomst op het ademcen-trum dyspnoisch; 5 van deze waren in ernstige ademnood, 3 daarvan waren practisch moribund. In alle gevallen hadden de de behandelend artsen de snelheid onderschat waarmee een respiratoire insufficiëntie kan optreden. Met name de tijd die het transport naar het Beademingscentrum zou nemen was niet in de berekening opgenomen.

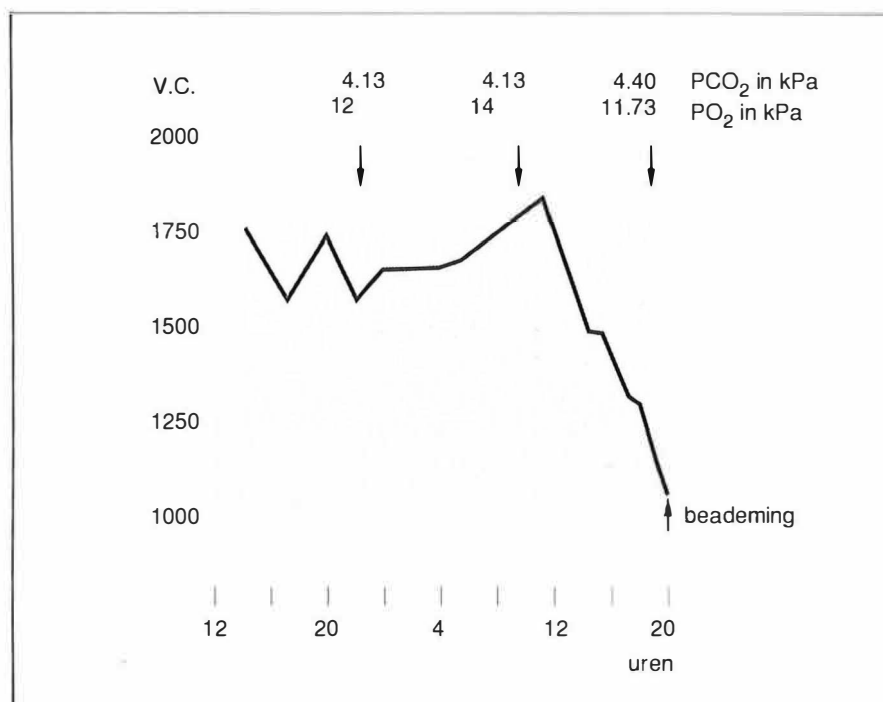
12.2.2 De bepaling van de respiratoire functie.

Zowel de snelle neergang in enkele dagen als het plotselinge optreden van res-piratoire insufficiëntie maken het noodzakelijk de patienten - zodra de parese zich verder heeft uitgebreid dan de benen - intensief te bewaken in een daartoe gespecialiseerde unit. Daar wordt gelet op de ademhaling (frequentie en diep-te), op de hoestkracht, op het optreden van vermoeidheid en op een eventuele subjectieve kortademigheid van de patient. Er zijn enkele hulpmiddelen:

1. Men kan de patient op gezette tijden vragen diep in te ademen en dan luid-op, in een ademtocht zover mogelijk te tellen. Wanneer hij niet verder komt dan 1/3 of 1/4 van normaal (zelf meetellen!) dan is de ademnood nabij (208).
2. Regelmatige controles van de vitale capaciteit (VC), enkele malen per dag tot om de 2 uur, zijn van het grootste belang (16). Beademing is op korte ter-mijn noodzakelijk wanneer de VC de 1000 tot 800 cc nadert (of beter: onder de 12 - 15 ml per kgr lichaamsgewicht komt) (1, 195, 214, 298, 330, 340, 397).

Het is niet alleen de hoogte van de VC maar ook de snelheid van de daling van normaal tot bijvoorbeeld 1000 cc die de kortademigheid ten gevolge heeft. Patienten bij wie de respiratoire insufficiëntie veel langzamer komt, zoals patiënten met chronisch verlopende, zeer langzaam progressieve spierziekten, kunnen zich op een VC van 1000 cc nog heel goed voelen (231). Sommige auteurs bevelen aan in acute situaties eerder in te grijpen, bijvoorbeeld wanneer de VC 1500 cc is. Dit vroegtijdig beadememen zou bovendien minder pulmonale complicaties geven (168, 300, 340). Van onze patiënten hadden 17 ($17/32 = 53\%$) een VC kleiner dan 1000 cc vlak voor de beademing begon; bij 10 was deze minder dan 700 cc.

3. Een frequente controle van de bloedgasen is van minder belang dan de VC- controle. Het eerste teken van alveolaire hypoventilatie zou een PaO_2 daling moeten zijn, maar de patient houdt zijn ademhaling dusdanig op gang dat dit verschijnsel pas laat manifest wordt. Bovendien kan de PaO_2 daling worden gemaskeerd wanneer als routine O_2 wordt toegediend. Een patient kan zo, vlak voor de beademing noodzakelijk wordt, nog normale bloedgasen hebben (Fig. 12.1). Wanneer de PaO_2 gaat dalen - of erger nog, de PaCO_2



Figuur 12.1
Daling van de vitale capaciteit (VC). Bovenste getallen: bloedgasanalyses.

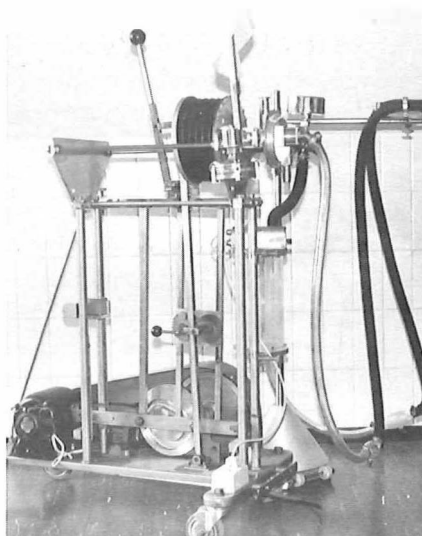
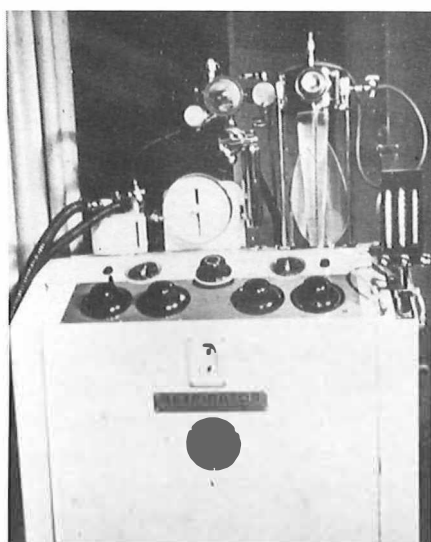
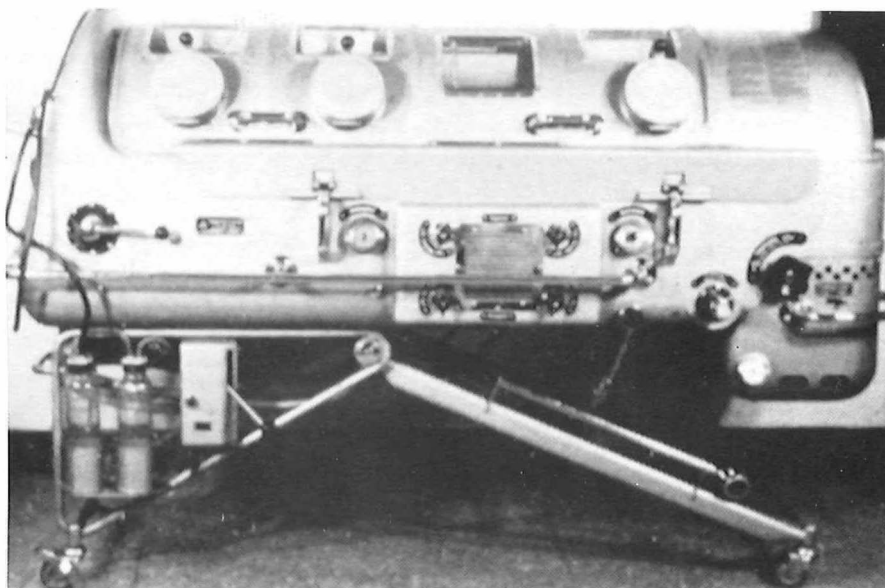
gaat stijgen - dan is de acute ademuitval vlak bij (440). Achttien van onze patiënten ($18/35 = 51\%$) hadden vlak voor de beademing begon een hypercapnie, in het ontstaan waarvan naast de hypoventilatie ook ventilatie/perfusie verhoudingsstoornissen (bijvoorbeeld door aspiratie) een rol speelden. Bij 12 van deze 18 patiënten was de PaCO_2 meer dan 6.0 kPa (hoogste waarde 8.9 kPa).

12.3 Intubatie en tracheotomie.

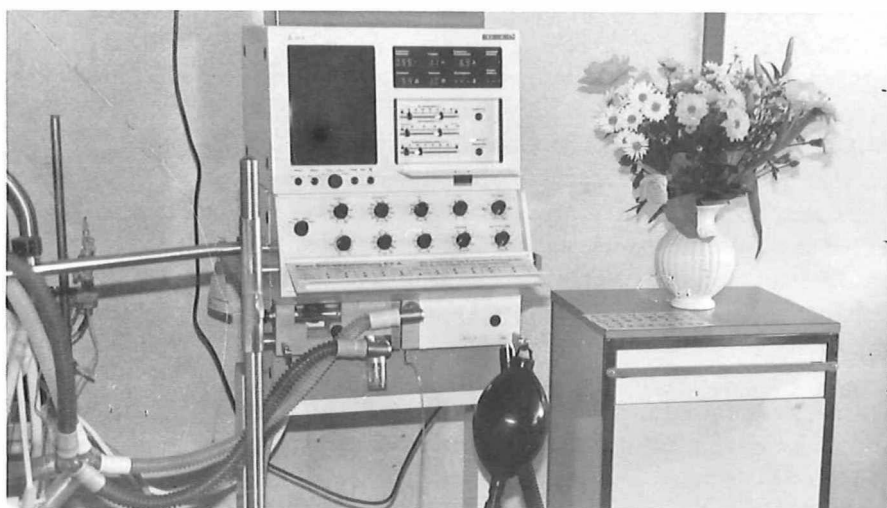
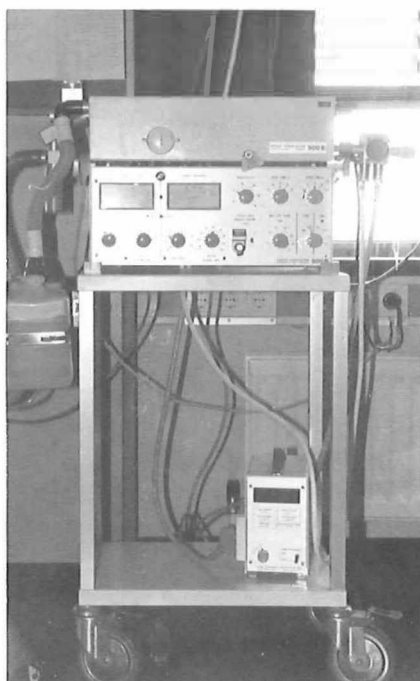
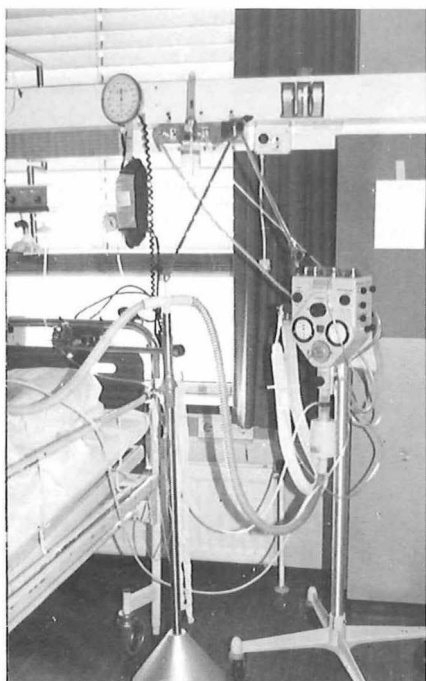
Bij een dreigende respiratoire insufficiëntie wordt de patient geintubeerd. Het is niet goed een tube in te brengen zonder te starten met de beademing. Weliswaar is de dode ruimte bij een geintubeerde patient iets kleiner dan normaal maar dit nuttig effect wordt weer te niet gedaan door de grotere arbeid die nodig is als gevolg van de kleine doorsnee van de tube. Ruwweg is de hoeveelheid energie benodigd om door een tube te ademen, evengroot als om gewoon te ademen. Het enige voordeel is dat het afzuigen van secreet door een tube gemakkelijker gaat. Dit is, vanuit een andere gezichtshoek, ook af te leiden uit ons materiaal. Zestien patienten kwamen binnen terwijl ze al een tube of tracheotomie hadden. Vijf van deze 16 waren onderweg niet beademd; daarvan waren 2 bij binnenkomst (zeer) ernstig benauwd. Van de 11 overige patienten, allen onderweg beademd, waren bij binnenkomst ook 2 benauwd. Een pleidooi dus om, wanneer besloten wordt de patient voor het transport te intuberen, hem dan ook tijdens het transport te beademen. Na de intubatie volgt meestal een tracheotomie. Vanouds werd aangedrongen dit spoedig te doen uit angst voor, door de harde rubber tube veroorzaakte, trachea-oesofageale fistels. Een tracheotomie geeft echter nogal wat complicaties (zie Hoofdstuk 14.3). Tegenwoordig zijn er zachte tubes in de handel die zonder problemen 2 tot 3 weken in situ kunnen blijven, ternauwernood meer last geven aan de patient en minder complicaties hebben (445). Men kan er daarom voor pleiten kortdurende beademingen te laten verlopen via een - nasaal ingebrachte - tube (339). Voor de meeste patienten is echter, met in het vooruitzicht een plateau-fase van 1 a 2 weken en daarna een langzame ontwenning van minstens 3 weken, een tracheotomie wel gewenst (214). In de litteratuur wordt aanbevolen om 4 tot 10 dagen te wachten met het verrichten van de tracheotomie (175, 180, 397, 458). In onze patientengroep werd bij 42 patienten ($42/63 = 67\%$) meteen tracheotomie gedaan terwijl 18 eerst een of enkele dagen geintubeerd beademd werden.

12.4 De beademing.

De beademing geschiedt door middel van positieve drukbeademing (IPPR). Meestal wordt begonnen met een volume constante apparatuur omdat de patient uitgeput is en zelf niets meer kan. Tegen de tijd dat de ontwenning begint



Figuur 12.2.A
Beademingsapparatuur, verleden tijd:
1 Dräger ijzeren long, model E52
2 Engström Respirator
3 Lundia KIFA



Figuur 12.2. B
Beademingsapparatuur, in gebruik:
 1 Bennett, model PR-2
 2 Siemens servo ventilator 900B
 3 Dräger EV-A

kan overgeschakeld worden op een apparaat waarbij de frequentie door de patiënt gestuurd kan worden. In het begin van de beademing is het vaak moeilijk om de PaO₂ voldoende op peil te houden, vooral voor die patientengroep die longafwijkingen heeft. Dit kan worden bestreden door extra O₂ toediening, goed bronchiaaltoilet en mogelijk door te beademen met positief eindexpiratoire druk (PEEP). Dit laatste moet met voorzichtigheid geschieden omdat door de PEEP de intrathoracale druk vergroot is wat de veneuse terugvloed naar het hart belemmert. Hierdoor kan, met name bij autonoom instabiele patiënten, een hartminuutvolume daling ontstaan (197). De door ons gebruikte beademingsapparaten geven een beeld van de ontwikkeling van de apparatuur in de afgelopen decennia. Negen patiënten lagen, uitsluitend of een deel van de beademingsperiode, in een ijzeren long. Vijfendertig patiënten werden beademd met een Lundia, hetzij uitsluitend, hetzij als eerste apparaat. Tweeëntwintig patiënten lagen aan een Bennett, met name in de ontwenningperiode. Ook de Engström werd vaak gebruikt (16 patiënten). De helft van de patiënten werd door meer dan een apparaat beademd, meestal eerst volumeconstant, daarna drukgestuurd. Een vaste combinatie was Lundia/Bennett, een andere Engström/Bennett en tegenwoordig Siemens/Bennett (Fig. 12.2 A en B).

12.5 De periode van ontwenning van de beademing.

Wanneer de patiënt weer beheersing over zijn spieren krijgt, vooral over de rompspieren, dan komt het moment waarop het ontwennen kan beginnen. Dit gaat met enkele minuten per dag en wordt voorzichtig uitgebreid. Geforceerd ontwennen heeft geen zin, integendeel de reinnervatie van de spieren zal er zeker niet door worden versneld. Bovendien moet rekening worden gehouden met een zekere inactiviteitsatrofie van de spieren. Bij onze patiënten lag de VC op het moment dat de ontwenning begon meestal in de buurt van de 800 cc. Dergelijke waarden worden ook gemeld in de literatuur (397, 458). Nadat de patiënt gedurende 1 tot 2 weken alleen nog 's nachts is beademd zonder dat hij zich overdag vermoeid voelt, wordt de beademing gestopt (195). De VC ligt dan meestal tussen de 1400 en 1800 cc (397). Daarna wordt de patiënt gedetubeerd. Klinische parameters zoals het weer op gang komen van het slikmechanisme, voortgaande verbetering van de rompmotoriek en goede hoestexcursies spelen mee een rol bij het bepalen van het moment van afkoppelen en detubatie.

12.6 De totale beademingsduur.

De duur van de beademing wordt in de literatuur opgegeven van 23 tot 68 dagen, gemiddeld ongeveer 45 (30, 175, 207, 208, 309, 330, 398, 454, 458, 491).

Deze uiteenlopende waarden worden uitsluitend bepaald door de hoeveelheid patiënten met een zeer lange beademingsduur die in de verschillende series voorkomen. Bij Andersson is de langste beademingsduur 60 dagen, bij enkele anderen loopt dit uit tot 204, 210, 247 en zelfs 396 dagen (30, 330, 398, 422, 458). De duur van het ontwennen wordt zelden vermeld maar lijkt te liggen tussen de 8 en 16 dagen (309, 458). Er zijn enkele publicaties dat oudere patiënten (boven de 45 jaar) een langere beademing van node hebben (309, 458); anderen konden dit echter niet bevestigen (175, 330). In ons patiëntenmateriaal wisselde de beademingsduur van 6 tot 209 dagen (7 patiënten werden langer dan 100 dagen beademd). De gemiddelde duur was 55,1 dagen waarvan 23,8 dagen voor het ontwennen gebruikt werden. Dit laatste is betrekkelijk lang en weerspiegelt ons idee dat geforceerd ontwennen, evenals geforceerd oefenen, de genezing niet zal bespoedigen. De duur waarin de patient volledig beademd werd is bij ons dus 31,3 dagen. Dit verschilt niet opvallend van de gemiddelde duur zoals die ruwweg uit de literatuur is te berekenen: gemiddelde beademingsduur 45 dagen minus ontwenperiode van 12 dagen = 33 dagen. De gemiddelde leeftijd van onze patiënten was 40 jaar. De groep jonger dan 40 jaar werd gemiddeld 51,3 dagen beademd, de groep ouder dan 40 jaar gemiddeld 59,2 dagen. Wanneer de grens getrokken werd bij het 46e levensjaar (zoals in de literatuur gebeurt) dan werd de jongere groep gedurende 52 dagen beademd en de oudere groep gedurende 59,3 dagen.

12.7 Samenvatting.

Ongeveer 20% van de patiënten met het syndroom van Guillain-Barré krijgt een verlamming van de ademhalingsspieren (diafragma en intercostaalspiieren). Dit geeft stoornissen in de gaswisseling waardoor hypoxaemie en, in een later stadium, hypercapnie ontstaan. De ademhalingsverlamming kan al optreden binnen enkele dagen na het begin van de ziekte. Klinisch uit een dreigende respiratoire insufficiëntie zich in een snelle, oppervlakkige ademhaling en een verminderde hoestkracht; de patient raakt vermoeid en op den duur lichamelijk uitgeput. Dan kan verraderlijk snel de totale respiratoire insufficiëntie optreden, die - indien niet op tijd onderkend en behandeld - kan leiden tot de dood. Preexistente longziekten, stase van secreet door slikverlammingen en stembandparesen kunnen hierbij meespelen. Dertig procent van onze patiënten was bij binnenkomst op het Beademingscentrum (ernstig) dyspnoisch. Zorgvuldige observatie met regelmatige bepaling van de VC is een goed hulpmiddel om de ademinsufficiëntie te zien aankomen; bloedgascontrole is minder betrouwbaar. De beademing begon bij onze patiënten wanneer de VC was gezakt tot ongeveer 1000 cc hoewel minder lang wachten en beginnen bij 1500 cc verdedigbaar is. Van oudsher wordt tracheotomie gedaan spoedig nadat de patient is geintubeerd, uit vrees voor een tracheo-oesophageale

fistel. Moderne materialen staan toe om langduriger via een tube te beademen. De beademing geschiedt bij ons in het begin door middel van volume constante apparatuur terwijl tegen het einde omgeschakeld wordt naar een drukgestuurd apparaat. De ontwenning begint voorzichtig bij de eerste tekenen van spierkracht herstel (de VC is dan meestal ongeveer 1000 cc). Detubatie vindt plaats wanneer de VC 1500 a 2000 cc is. In onze groep duurde de algehele beademing gemiddeld 31,3 dagen (wat in overeenstemming is met de literatuur) en de ontwenning 23,8 dagen (wat ongeveer 2 weken langer is dan in de literatuur wordt vermeld en wat een afspiegeling is van onze voorzichtige manier van revalideren). Patientten boven de 40 jaar werden gemiddeld een week langer beademd dan de jongere; dit is ook in de literatuur te vinden.

HOOFDSTUK 13 PSYCHOLOGISCHE ASPECTEN EN TERUGBLIK.

13.1 De intensive care psychose.

Het doormaken van een ernstige ziekte als het syndroom van Guillain-Barré vormt voor de patient een zware geestelijke belasting. De ziekte komt onverwacht en de aftakeling verloopt in een snel tempo. De gestage verslechtering, opstijgend van benen naar armen, is onthutsend voor de patient die na enkele dagen letterlijk geen been meer heeft om op te staan. Na opname in het ziekenhuis nemen de verlammingen nog toe zodat oprichten of omdraaien niet meer mogelijk is. De patient heeft heftige pijn in benen en armen en bizarre gevoelsensaties waarbij lichaamsdelen lijken te ontbreken of geheel veranderd aanvoelen; handen en voeten kunnen ijskoud zijn of juist heel warm. Hij gaat zich verslikken en wordt benauwd. Spoedig komt het moment waarop, soms in grote haast, de beademing begint. De patient verblijft op een intensive care zaal waar voortdurend geroezemoes heerst en het licht altijd aan is zodat praktisch geen verschil meer bestaat tussen dag en nacht. Om de haverklap wordt hij fysiotherapeutisch of verpleegkundig aangepakt zodat zijn slaap verbrokkelt. De communicatie met de omgeving is vaak gebrekkig, alleen nog mogelijk door liplezen of via een letterkaart. Een deel van de patienten verliest onder deze omstandigheden het contact met de werkelijkheid dusdanig dat ze wegzeilen in een eigen angstige droom/waanwereld waar de gedachtenstroom ongeremd en ongecontroleerd voortgaat en op den duur hallucinaties kunnen optreden. De patient is niet goed meer bereikbaar voor zijn omgeving. Vaak is hij geagiteerd en onrustig, plukkerig graaiend naar dekens en sondes, voor zover de verlamming dit althans toestaat. „De patient is de greep op de omgeving kwijt en de behandelaars raken de greep op de patient kwijt”. Dit is het beeld van het acute delier, in bovenstaande context ook wel „intensive care psychose” genoemd (284, 453). In het ontstaan van deze psychose spelen mee de angst en onzekerheid van de patient, zijn gebrek aan slaap met de voortdurende stress van de intensive care omgeving, de pijn en de sensorische deprivatie als gevolg van de gestoorde gnostische input. De episode duurt in het algemeen enkele dagen waarna de patient spontaan of met behulp van medicamenten weer greep op de omgeving krijgt. Deze verwardheidstoestand komt eigenlijk uitsluitend voor in het begin van de plateaufase. Volgens de literatuur treedt een dergelijke psychische deterioratie op bij 14 tot 23% van de Guillain-Barré patienten, afhankelijk van de ernst van de ziekte en van de premorbide persoonlijkheid (93, 141, 200, 310). In onze groep maakten 13/60 (22%) patienten zo’n episode door. Ze ervoeren het zelf als zeer beangstigend: „ik had een koortsachtige verbeelding en nachtmerrieachtige hallucinaties”, „droom en werkelijkheid waren met geen mogelijkheid uit elkaar te houden”, „ik had geen vat meer op mijn geest, die was zo vluchtig als rook”.

13.2 Het langdurig ziekbed.

De patient is, wanneer de eerste heftige gemoedsschommelingen voorbij zijn en hij min of meer rustig aan de beademing ligt, nog allesbehalve gelukkig. De vrees dat het beademingsapparaat dienst zal weigeren is voortdurend op de achtergrond aanwezig en het feit dat op een cardiale monitor de eigen hartrit-mestoorntissen zijn te volgen is evenmin geruststellend (206). Het communiceren met de behandelaars en de familie blijft een probleem. De patient heeft nog steeds pijn in zijn armen en benen en wil graag veelvuldig gedraaid en verlegd worden. Voor al zijn lichamelijke functies is hij van anderen afhankelijk waardoor zijn gevoel van eigenwaarde geheel verloren dreigt te gaan. Hij ondergaat onprettige, soms pijnlijke, handelingen zoals tracheaal zuigen, fysiotherapie met tapotage, wasbeurten (Lasègue!), arteriepuncties. Bovendien is het gezichtsveld vanuit een intensive care bed klein, zowel letterlijk als figuurlijk, wat er toe leidt dat hij langzamerhand komt in een toestand van gelatenheid. Pas wanneer de motoriek iets terugkeert gaat hij echt geloven dat het wel weer goed zal komen.

De nu volgende overplaatsing van de intensive care zaal naar een gewone afdeling betekent weer een gemoedsschok voor de patient. De nieuwe behandelaars zijn vreemd en hebben soms niet zo veel tijd. Het beademingsapparaat wat zo geruststellend dichtbij was is op deze afdeling niet aanwezig. Hij merkt dat hij zich zelf eigenlijk geheel niet kan redden. In deze periode is de fysiotherapie van groot belang. Het gaat niet om een krachtige revalidatie (die is zelfs gecontraïndiceerd, zie Hoofdstuk 16.3) maar om een voorzichtige begeleiding met enige passieve oefeningen en met het aanleren van wat simpele handigheden van het dagelijks leven. Weken, maanden van langzame verbetering en voorzichtige mobilisatie gaan in gelijkvormige traagheid voorbij. Wanneer de patient weer kan lopen volgt tenslotte het ontslag naar huis. Dan komt de derde teleurstelling. Eenmaal thuis gekomen blijkt hij toch veel minder te kunnen dan hij zelf wel dacht. Hij mist de dagelijkse routine van het ziekenhuis en de begeleiding van de fysiotherapie. Frequentie poliklinische controles zijn in deze fase van belang. De adviezen kunnen vaak klein zijn (het moment om weer te gaan fietsen/zwemmen, ander schoeisel, overleg met de bedrijfsarts) maar geven de patient het gevoel dat er op hem gelet wordt. Wij houden onze Guillain-Barré patienten gedurende ongeveer 2 jaar onder gemeenschappelijke controle van arts en fysiotherapeut. Daarna is de eindtoestand meestal bereikt en de situatie wel gestabiliseerd.

13.3 Terugblik door een aantal patienten.

Wij hebben een veertigtal patienten bij de eindcontrole gevraagd of ze enige herinneringen aan hun opnameperiode konden opschrijven of vertellen. Een aantal had geen herinneringen meer omdat ze ten tijde van de opname nog te

jong waren. Bij een aantal anderen waren slechts flarden herinnering over (vaak „als in een nachtmerrie”); dit waren meestal patienten die in de beginfase psychotisch waren geweest. De overigen hadden vaak zeer gedetailleerde herinneringen aan de ziekteperiode. Dat het lang geleden was vormde geen bezwaar; zelfs patienten die meer dan 20 jaar geleden opgenomen waren konden zich allerlei details zonder moeite voor de geest brengen.

Zeventien patienten meldden spontaan dat ze heftige pijn hadden gehad, vooral in de eerste fase („ondraaglijk”, „niet uit te staan”). Vervelende herinneringen waren er aan het rumoer, de drukte en het voortdurende licht op de afdeling. Het longtoilet waarbij na een voorafgaande klopbbeurt de bronchi worden schoongezogen, werd vaak vervelend en pijnlijk gevonden. Sommige patienten wisten nog precies wie van de behandelaars „handige uitzuigers” waren en wie niet. De afhankelijkheid van machine en mens werd door 8 patienten benadrukt („bang dat de stroom zou uitvallen”, „angst dat de pomp zou weigeren”, „bang voor foutieve handelingen van dokters en zusters”). Ook de machteloosheid als gevolg van problemen met de communicatie werd door een achttal patienten vermeld („het naaste was dat je niet kon praten”, „je kon niet antwoorden”). Uitzonderlijk was de opvatting van een patient die „de beademingsperiode wel gezellig vond” - zoals er ook een in Hewer’s serie voorkomt (208). Zeven patienten meenden dat ze door de ziekte veranderd waren: ze maakten zich niet meer zo druk over kleinigheden en waren meer beschouwend geworden.

Eenentwintig patienten (dit is meer dan de helft van hen die voldoende herinneringen hadden) verklaarden of schreven ongevraagd dat ze goed behandeld waren en tevreden waren over de opvang en begeleiding op het ademcentrum („dit vergeet ik nooit”, „een pluim voor artsen en verpleegkundigen”, „zusters en dokters heel aardig”, „er werd bijzonder goed voor ons gezorgd”).

Er zijn de laatste tijd een tweetal boeken en een aantal artikelen verschenen met eigen ervaringen van Guillain-Barré patienten. Met name de artikelen zijn zeer verhelderend. Alle hierboven opgetekende opmerkingen kunnen daar zonder moeite in worden teruggevonden (44, 67, 75, 203, 206, 386).

13.4 Samenvatting.

Het acute optreden van het ziektebeeld en de snel verlopende aftakeling zijn zeer bedreigend voor de patient. Door de voortdurende stress van de intensive care omgeving, het bijbehorende gebrek aan slaap en de sensorische deprivatie als gevolg van de gestoorde gnostische input, kan een acuut delirant beeld ontstaan. In onze patientengroep maakte 22% van de patienten een dergelijke intensive care psychose door; een soortgelijk percentage wordt in de literatuur genoemd. De zeer lange duur van de genezing is ontmoedigend voor de

patient. Een voorzichtige fysiotherapeutische begeleiding tijdens de opname en ook na het ontslag is van groot belang. Onze patienten herinnerden zich wanneer ze terugkeken vooral de afhankelijkheid van de apparatuur, het onvermogen om te communiceren en de pijn. Dit is ook in de literatuur te vinden. Niettemin gaf een groot deel van de patienten ongevraagd aan dat de behandeling op het Beademingscentrum goed was geweest en dat ze in dankbaarheid terugkeken.

HOOFDSTUK 14 COMPLICATIES EN MORTALITEIT.

14.1 Inleiding.

Complicaties komen voor bij 30 tot 75% van alle Guillain-Barré patiënten (30, 309, 491). De meeste treden op in de ernstig verlamde, geïmmobiliserde patiëntengroep (330). Zowel de lange bedlegerigheid als het aanwezig zijn van een tracheaanule, catheter en dergelijke predisponeren tot het ontstaan van problemen. De complicaties vallen in twee groepen uiteen. De eerste wordt gevormd door de medische complicaties, bij voorbeeld als gevolg van infecties. Deze zijn nooit echt te voorkomen, hoe goed ook wordt opgelet en hoe aseptisch ook wordt gewerkt. De tweede groep bestaat uit de gevolgen van foutief handelen of ontstaat door problemen met de apparatuur. Deze complicaties moeten grotendeels te voorkomen zijn wanneer de staf goed getraind en de apparatuur bedrijfszeker is. Dit laatste heeft natuurlijk een grote vlucht genomen: onze eerste patient werd met angst en beven beademd in de ijzeren long, voor de laatste stond een keur van sophisticated beademingsapparatuur klaar, voorzien van alle mogelijke bewakingshulpmiddelen.

14.2 Complicaties door de ziekte.

Luchtweginfecties en atelectases komen het vaakste voor. Deze laatste worden opgeheven door goede fysiotherapie; wanneer dit niet voldoende helpt kan een eventuele slijmplug verwijderd worden door middel van bronchoscopie (175). Zestig tot 80% van de ernstig verlamde patiënten maakt tijdens de opname een of meerdere luchtweginfecties door (309, 422, 491). Bij onze patiënten ligt dit percentage op 83%; een patient had een longabsces. Urineweginfecties zijn te verwachten bij patiënten met een catheter. In de literatuur wordt 40 tot 50% vermeld (309, 422, 491); bij ons was dit 32% ($20/63 = 32\%$). In vroeger jaren vormden thrombose en longembolie een gevreesde complicatie; tegenwoordig is dit niet meer zo (458). Bij onze patiënten werd 3 maal een thrombose gezien, met name in de eerste jaren van het van het Beademingscentrum. Sinds ontstollingstherapie consequent wordt toegepast is dit verschijnsel verdwenen. Maag-darmbloedingen kunnen optreden onder invloed van stress; dit risico neemt toe wanneer de patient behandeld wordt met prednison (297, 422, 458, 491). Bij 4 van onze patiënten verergerden hun - al langer bestaande - ulcusklachten tijdens de beademingsperiode; bij 2 ontstond een bloeding. Vijf patiënten hadden een vaag omschreven pijn rechts boven in de buik met een drukpijnlijke lever; mogelijk was hier een hepatitis door de voorafgaande infectie in het spel (zie Hoofdstuk 15.2). Decubitus is haast niet te vermijden en kwam voor bij 19% van onze patiënten ($10/52 = 19\%$). Een patient kreeg, na een periode van hypotensie, een voorbijgaande circulatiestoornis in de onderbenen.

14.3 Complicaties van de kant van de behandeling.

Complicaties van de kant van beademingsapparatuur of tracheacanule worden in de literatuur nogal eens genoemd (92, 330). Zo wordt melding gemaakt van een verbreken van de verbinding tussen het beademingsapparaat en de patient, met name in oudere series (208, 422). Erosie van de trachea door de vroeger veel gebruikte zilveren canule gaf kans op een arteriele bloeding uit de arteria innominata (175, 208, 491). Dit komt door het gebruik van atraumatische canules tegenwoordig veel minder vaak voor. De cuff kan losschieten van de canule waardoor ernstige benauwdheid ontstaat (208). In de beginjaren van het Beademingscentrum raakte bij een onzer patienten de verbinding tussen apparaat en patient los, met een lethaal gevolg. Bij een andere patient „stond het bed op de zuurstofslang; nadat dit verholpen was verbeterde de arteriespuit aanmerkelijk” (citaat nachtrapport). Twee patienten maakten een dramatisch moment door toen het bij een canulewisseling niet meteen gelukte om de nieuwe canule in te brengen. Geen van beiden hield hier schade aan over; wel konden ze zich jaren later dit moment nog levendig voor de geest halen. Acute problemen rondom de tracheotomie deden zich in onze groep maar eenmaal voor in de vorm van een tracheaoesophageale fistel. Wel waren er nogal wat problemen op de langere termijn: na de decanulatie moest bij 8 patienten ($8/55 = 15\%$) het tracheostoma worden dichtgehecht omdat het spontaan niet sloot. Drie patienten bleken na de decanulatie een tracheastenose te hebben wat bij 2 hertracheotomie nodig maakte in verband met ernstige inspiratoire stridor en dyspnoe. Een patient had een dubbelzijdige recurrensparese en kon niet zonder spreekcanule. Vijftien patienten hielden een minder fraai litteken over; slechts 3 van hen hadden behoefte aan plastisch chirurgische correctie.

14.4 Mortaliteit.

In grote series Guillain-Barré patienten blijkt dat 1 tot 3% overlijdt (65, 92, 289, 310, 346, 381). Dit overlijdensrisico neemt toe tot 15 tot 25% bij geheel verlamde, beademde patienten (53, 92, 300, 309, 381, 491). Een uitzondering vormt Schuchard met een overlijdenspercentage van 60% (422). Naast de al genoemde oorzaken (infecties met sepsis, thrombo/embolie, maag- darmbloedingen, apparatuur/tracheotomie complicaties) spelen daarbij ook de functiestoornissen van het autonome systeem een rol, vooral de hypotensie en de bradycardieaanvallen (92, 208, 330, 458, 491). Het zijn meestal oudere patienten die overlijden (30, 436). In onze patientengroep overleden in de acute fase 5 patienten ($5/63 = 8\%$). Het betrof 3 mannen en 2 vrouwen. Hun leeftijd varieerde van 45 tot 76 jaar; het gemiddelde was 63 jaar, ruim boven het groeps-gemiddelde van 40 jaar. In de eerste 14 jaar van het bestaan van het Beade-

mingscentrum overleden evenveel patienten als in de tweede 14 jaar. De doodsoorzaken weken niet af van de bovenbeschreven oorzaken:

- een patient had een preexistente ziekte (endocarditis) en kreeg tijdens de beademingsperiode daaruit een cerebrale embolie die tot de dood leidde.
- een patient overleed aan een sepsis; hij werd behandeld met prednison.
- een patient overleed aan de gevolgen van een geperforeerd duodenumulcus via de weg operatie - naadlekkage - peritonitis - multiële fistels. Hij was bekend als maagpatient maar had (na lang aarzelen) toch prednison gekregen.
- een patient overleed als gevolg van een verbreken van de verbinding met het beademingsapparaat.
- een patient was dusdanig onrustig dat sedering met barbituraten werd gegeven; dit leidde tot een langdurige periode van hypotensie met uiteindelijk een decerebratie.

Bij de nacontrole bleek dat nog 10 patienten waren overleden, tussen de 1 en 22 jaar nadat ze waren ontslagen (Tabel 18.1). Twee van deze patienten vielen in de groep die ernstige restverschijnselen had overgehouden. Deze restverschijnselen hebben in belangrijke mate bijgedragen aan hun latere overlijden: decubitus, urineweginfecties, sepsis.

14.5 Samenvatting.

De meeste complicaties traden op tijdens de beademingsperiode. Ze bestonden in onze groep vooral uit luchtweginfecties (83%), urineweginfecties (32%), vage bovenbuiksklachten en maag-darmbloedingen. Het gebruik van corticosteroiden werkte bevorderend op het ontstaan van complicaties. De frequentie verschilde niet noemenswaardig van wat in andere series beademde patienten wordt vermeld. De thrombose/embolie is sinds het invoeren van een routine-ontstolling praktisch geheel verdwenen. Er zijn ook complicaties mogelijk als gevolg van machinale problemen en door menselijke tekortkomingen. Door de betere apparatuur (inclusief bewakingsapparatuur) en door een gedegen personeelstraining wordt deze categorie steeds kleiner. De tracheotomie gaf bij ons - zoals in veel andere centra - nogal eens acute en chronische problemen die voor de patient belastend waren. In onze patientengroep overleed tijdens de acute fase van de ziekte 8% van de patienten; een betrekkelijk laag percentage vergeleken met de mortaliteit elders. Het waren vooral oudere patienten die overleden; de doodsoorzaak verschilde niet van wat elders is gevonden. De indirecte mortaliteit (aan late restverschijnselen) omvatte 2 patienten (3%).

HOOFDSTUK 15 HET HULPONDERZOEK.

15.1 Inleiding.

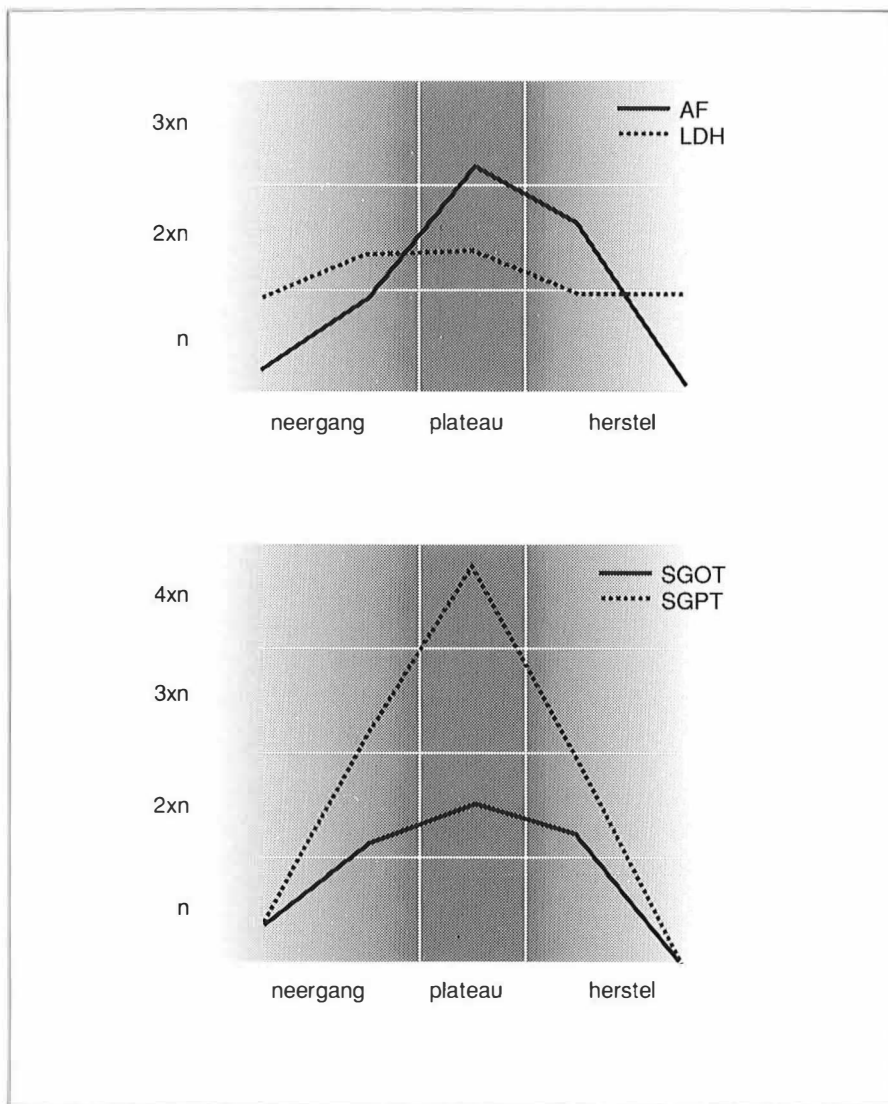
De diagnose „syndroom van Guillain-Barré” is een typisch klinische diagnose. Er bestaat (nog) geen hulponderzoek wat een absolute bevestiging geeft. Misschien zou het aantonen van antilichamen tegen perifeer myeline een bijdrage kunnen leveren maar dit is technisch moeilijk en heeft vooralsnog geen praktisch nut. De uitslagen van het onderzoek van de liquor en van het EMG kunnen echter wel een ondersteuning geven van wat op klinische gronden reeds werd vermoed.

15.2 Bloedmorphologie, bloedchemie en urine.

In het begin van de ziekte kan een matige leucocytose worden gevonden met enige linksverschuiving (37). Van onze patiënten hadden bij opname 18/59 (31%) een leucocytenaantal van meer dan $10 \times 10^9/L$. Geheel betrouwbaar is dit niet omdat deze patiënten bij binnenkomst al vaak ernstig ziek waren door complicerende infecties. Opvallend was dat bij 20 patiënten ($20/54 = 37\%$) in de differentiatie atypische lymfocyten aanwezig waren. Dit is ook in de literatuur beschreven, vooral bij met cytomegalie- of Epstein-Barr-virus (CM/EB) geïnfecteerde patiënten (37). De BSE was bij 34 patiënten normaal, bij 9 patiënten verhoogd (meer dan 25 mm); matige verhogingen van de BSE zonder dat deze te wijten zijn aan complicaties zijn ook door anderen gemeld (93, 412).

Bij een kwart van de Guillain-Barré patiënten worden in het bloed verhoogde immunoglobulinespiegels gevonden (IgM, IgA en soms IgG) (126, 480). Deze spiegels zijn het hoogste in het begin van de ziekte en nemen in het verloop langzamerhand af. Er is geen relatie tussen de hoogte van de immunoglobulines en de ernst van de ziekte (126). Soms worden oligoclonale banden gevonden in het serum (425). De verhoogde immunoglobulinespiegels en de oligoclonale banden hebben mogelijk te maken met de voorafgaande infectie.

Leverfunctiestoornissen komen regelmatig voor bij Guillain-Barré patiënten. Volgens Dowling worden ze vooral gezien bij met CM/EB virus geïnfecteerde patiënten; de gestoorde leverfuncties kunnen zelfs de enige uiting zijn van deze infectie (125). In onze groep had 79% van de patiënten ($34/43 = 79\%$) dergelijke, soms zeer ernstige, stoornissen (Fig. 15.1). Ze bestonden vaak al in de neergangsfase maar hadden een maximum tijdens de plateaufase en in de eerste weken van het herstel. Ze bleven lang bestaan en waren (zij het in lichte mate) nog bij ontslag aanwezig. Van de transaminases was de SGPT het sterkste gestoord; de stijging van de LDH en alkalische fosfatase (AF) was vaak minder uitgesproken (bij 6 patiënten was de AF zelfs normaal). De aard van



Figuur 15.1
Leverfunctiestoornissen in de verschillende stadia.

de leverfunctiestoornissen wijst op een parenchymbeschadiging; het is een beeld zoals gezien wordt bij een virale hepatitis. Opvallend was echter dat bij 7 patiënten naast de stijging van de transaminases ook een zeer sterke stijging van de AF bestond; 3 van deze patiënten hadden een bewezen herpes infectie. Een verhoogd ureum in het serum werd gezien bij 30 patiënten ($30/57 = 53\%$),

met name in de neergangsfase. Hierbij kan een onvoldoende hydratatie in de acute periode een rol hebben gespeeld (208).

Een verhoogd bloedsuikergehalte (zonder dat er sprake was van een preexistente manifeste diabetes) werd bij 9 van onze patienten geconstateerd. Dit normaliseerde steeds in de herstelfase.

In de urine werden regelmatig cellen of eiwit aangetroffen. Dit is te verwachten bij patienten die een verblijfscatheter hebben. Bij 20 ($20/63 = 32\%$) waren er manifeste urineweginfecties. Sporadisch wordt bij Guillain-Barré patienten een nefrotisch syndroom gezien. De oorzaak zou zijn een antigeen-antili-chaam complex neerslag in de basaalmembraan van de glomeruli (55, 463). Een onzer patienten had de klinische tekenen die daarop wezen: massale proteinurie, laag serum-albumine, oedemen. Een nierbiopsie werd echter niet verricht.

15.3 De liquor cerebrospinalis.

15.3.1 De „dissociation albumino-cytologique”.

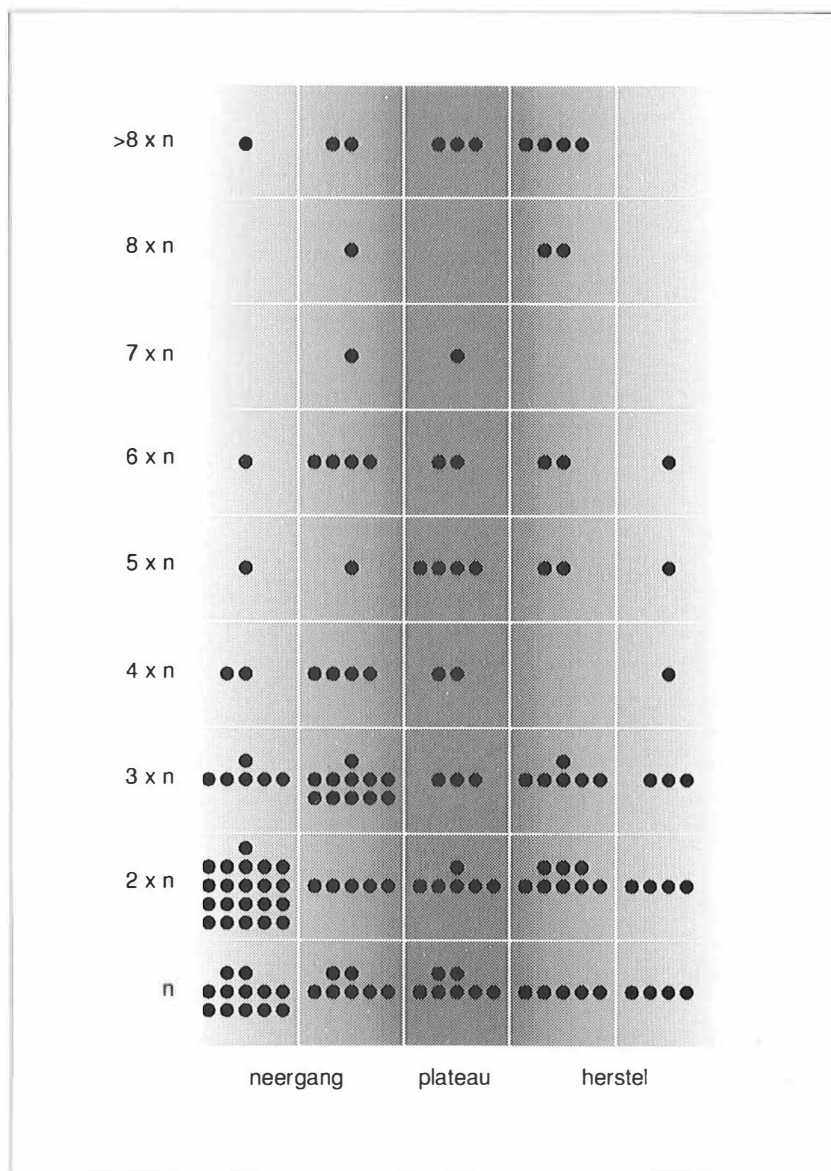
De dissociation albumino-cytologique - wat betekent dat in de liquor het eiwitgehalte verhoogd is maar het celgehalte normaal - wordt al sinds de oorspronkelijke publicatie van Guillain, Barré en Strohl beschouwd als een van de karakteristieken van het syndroom. Een dergelijke eiwitverhoging is echter onvoldoende sensitief en specifiek; ook bij een groot aantal andere polyneuropathieën waarbij de wortels zijn aangedaan is in de liquor een verhoogd eiwit met normaal celgehalte aanwezig (bijvoorbeeld bij diabetes, difterie, intoxicatie met lood of thallium, paracarcinomeus, bij monoclonale gammopathie). Deze eiwitverhogingen zijn steeds matig ernstig en komen zelden boven de 2gr/L.

15.3.2 Het eiwitgehalte.

De oorzaak van de eiwitverhoging in de liquor van Guillain-Barré patienten moet worden gezocht in een ontsteking van de wortels waarbij de bloed-liquorbarrière beschadigd is en serum naar de liquor lekt (425, 480). Als andere mogelijkheid is overwogen een gestoorde liquorafvoer op lumbaal niveau; een deel van de liquor verlaat namelijk normaliter de subarachnoidale ruimte via de wortelscheden. De wortelscheden zouden dan geblokkeerd zijn door de gezwollen wortels en vaatjes. Op grond van isotopen onderzoek kan deze „stagnatie theorie” echter worden verworpen ten gunste van de barrièrebeschadiging (350). Het eiwitgehalte van de liquor blijft gedurende de eerste dagen van de ziekte normaal (65, 180, 303, 412). Daarna begint het te stijgen; het maxi-

mum wordt meestal bereikt na 2 tot 4 weken, hoewel dit ook langer kan duren (303, 355, 375, 412). Het verdient daarom aanbeveling niet te vroeg een lumbaalpunctie te doen en om, wanneer de liquor normaal is, deze pas te herhalen na ongeveer 2 weken. Een enkele keer komt de stijging zeer laat op gang, bijvoorbeeld na 2 maanden (306, 375). De eiwitverhoging kan tot ver in de herstelfase aanwezig blijven (65, 92, 93). Ze zou zelfs meer dan een jaar kunnen duren (310). Het eiwit kan binnen enkele dagen opvallend sterk wisselen, van laag naar hoog maar ook omgekeerd (303, 306, 381, 458, 486). Er blijven toch altijd enkele patiënten (3 tot 6%) waar geen absolute verhoging van het eiwit optreedt (92, 300, 306); hier wordt wel vaak een relatieve verhoging gevonden van laag naar hoog normaal. Gemiddeld ligt het liquor eiwitgehalte bij Guillain-Barré patiënten tussen de 1 en 2 gr/L (bij een normaal waarde van 0.5 gr/L) (255, 355, 480). Uitschieters komen echter voor waarbij soms waarden bereikt worden van 10 tot 18 gr/L (310, 355, 436, 490). Er blijkt geen verband te bestaan tussen de hoogte van het eiwit en de ernst van de neurologische uitval (200, 255, 306). Een curieuze verschijning is te vinden bij Guillain in 1936 waar hij stelt dat het liquor eiwitgehalte meestal 1 a 2 gr/100 cc is en dat gevallen met minder dan 0.3 - 0.4 niet bij het syndroom horen (189). Kennelijk heeft hij hier bedoeld 1 a 2 gr/L en 0.3 - 0.4 gr/L, zoals ook uit de franse vertaling van zijn artikel is af te lezen (192). Niettemin is er verwarring door ontstaan die nog bij Marshall is terug te vinden („on this criterion many otherwise normal cases would have to be excluded”) (303). De samenstelling van het liquoreiwit is dezelfde als die van het serum, een gevolg van het feit dat de verhoging te danken is aan uittreden van serum. Er zijn enkele publicaties geweest waarin een productie van IgG binnen de liquorruimte waarschijnlijk werd gemaakt (28, 283). Recent onderzoek wijst er echter op dat alle immunoglobulines, inclusief enige oligoclonale IgG banden, die in de liquor van Guillain-Barré patiënten kunnen worden gevonden, afkomstig zijn uit het serum via de gestoorde bloed-liquor barrière (425). Deze serum oligoclonale banden komen, evenals de soms verhoogde serum IgM en IgA waarden, vooral voor in het begin van de ziekte en hebben misschien te maken met de voorafgaande infecties (126, 425, 480).

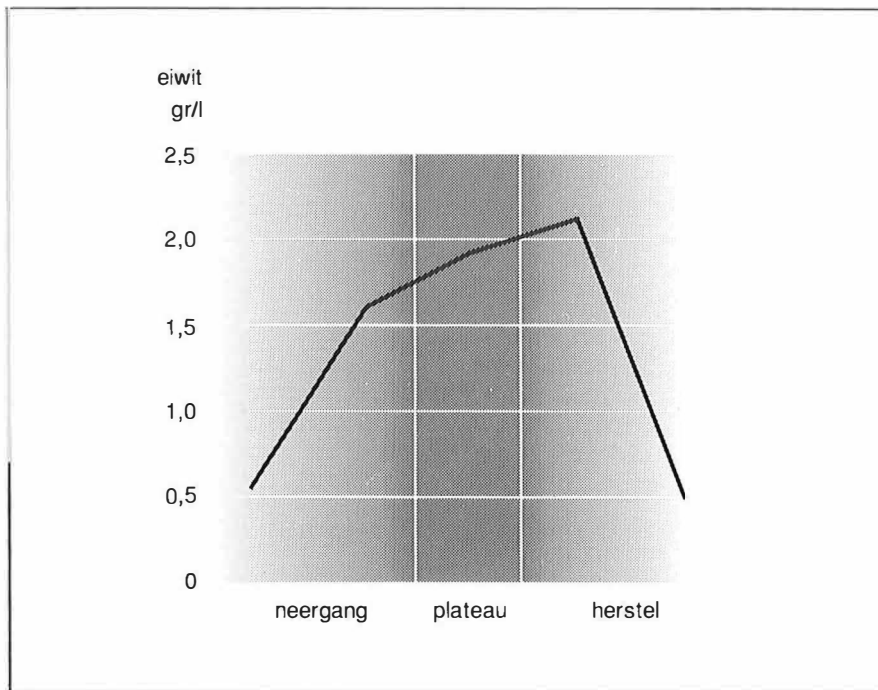
Bij onze patiënten werden in totaal 185 lumbaalpuncties gedaan. Van iedere patient werd uit de neergangsfase (1e helft en 2e helft), uit de plateaufase en uit de herstelfase een uitslag genomen. Zo stonden 151 uitslagen ter beschikking (Fig. 15.2). Het eiwitgehalte wisselde bij deze patiënten van normaal tot 7,2gr/L; het groepsgemiddelde lag op 1,5 gr/L. In alle fasen van de ziekte kwamen eiwitgehalten voor die (nog of alweer) normaal waren. De meeste normale uitslagen waren aanwezig in de eerste helft van de neergangsfase terwijl een eventuele verhoging in die periode matig was, vaak niet meer dan 1 gr/L. De meeste verhoogde eiwitgehalten werden gevonden in het einde van de



Figuur 15.2
Liquoreiwitgehalte in de verschillende stadia (151 liquores).

neergangsfase, in de plateaufase en in het begin van de herstelfase (dus 1 tot 4 weken na het begin van de ziekte). In het tweede deel van de herstelfase trad alweer een duidelijke normalisering op (Fig. 15.3). In Figuur 15.4 is de stijging in een aantal individuele gevallen uitgezet; naast dalende curves zijn ook

stijgende curves te onderscheiden. Na 1976 werd bij bijna iedere patient, soms meer dan eens, een elektroforese van de liquor verricht (13 liquores van 10 patienten). Alle op die wijze onderzochte eiwitverhogingen vertoonden een transsudatief beeld; bij geen enkele patient was een productie van immunoglobulines binnen de liquorruimte aantoonbaar.

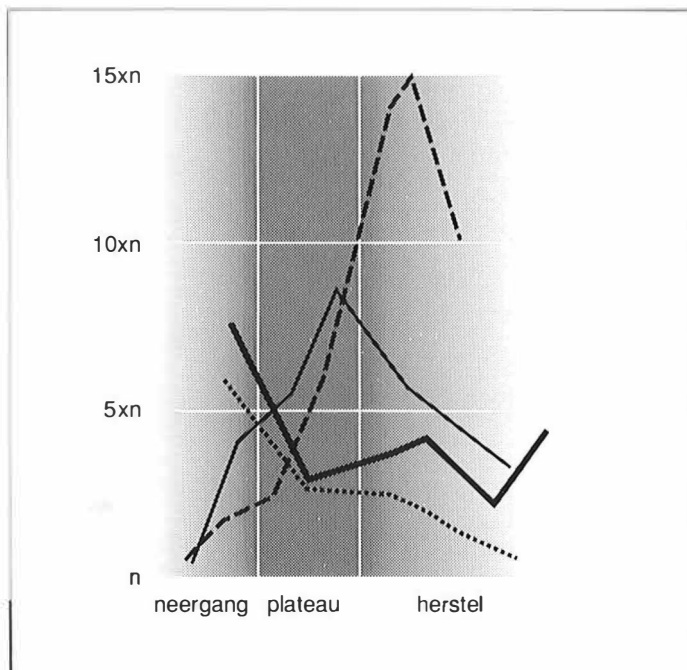


Figuur 15.3
Gemiddeld liquoreiwitgehalte in de verschillende stadia (151 liquores).

15.3.3 Het celgehalte.

De cellen in de liquor van Guillain-Barré patienten zijn mononucleair (lymfocyten en monocytten). Hun aantal komt meestal niet boven de 5 tot 10/mm³, maar bij ongeveer 10% van de patienten bestaat een lichte pleocytose tot 50 cellen/mm³ (30, 92, 93, 200, 289). Sporadisch is er echter een patient die 200 cellen of meer per mm³ heeft, waaronder enkele polynucleaire (92, 180, 300, 375). Het celgehalte kan nogal wisselen en binnen een week van verhoogd naar normaal zakken (92, 93). De mening van Loffel dat een hoog celgehalte altijd samen gaat met een hoog eiwitgehalte kon door anderen niet worden bevestigd (289, 425, 458).

In ons materiaal stond de uitslag van 185 lumbaalpuncties ter beschikking. In



Figuur 15.4
Verloop van het liquoreiwitgehalte bij 4 verschillende patienten.

bijna al deze liquores kwam het celgehalte niet boven de 10/mm³. Slechts 6 maal was het hoger, namelijk 11, 16, 17, 18, 24 en 33 cellen/mm³; bij geen van deze patienten was het eiwitgehalte uitzonderlijk verhoogd.

15.4 Het electrocardiogram (ECG).

15.4.1 Inleiding.

Het hart wordt beïnvloed door het sympathische en door het parasympathische zenuwstelsel. De sympathicus geeft een versnelling van de hartactie en een vergroting van de contractiekracht terwijl onder invloed van de parasympathicus de hartfrequentie afneemt. Deze autonome werking wordt gereguleerd vanuit de hersenstam en staat zowel onder invloed van impulsen uit hogere centra als van prikkels uit de periferie die binnenkomen via de afferente autonome zenuwvezels. Prikkeling van sympathicus en parasympathicus kan een verandering in de hartactie geven waarbij het verschil maakt of de linker dan wel de rechter zenuw wordt gestimuleerd (335). Klinisch uiteten deze verstoringen zich in ritmeveranderingen. Ook het electrocardiogram verandert onder invloed van sympathicus- of parasympathicusprikkeling. Stimulatie van

de parasympathicus geeft vaak in het ECG negatieve T-toppen en een daling van het ST-segment; prikkeling van de sympathicus veroorzaakt een toename van de amplitudo van de T-toppen, verlenging van de QT-intervallen en ST-veranderingen (223). Dergelijke ECG veranderingen zijn overigens niet specifiek voor een autonome ontregeling; ze kunnen ook ontstaan onder andere omstandigheden. Bovendien komen ECG veranderingen in het ST-T-segment spontaan voor bij 1 tot 4% van de gezonde (= zonder hartafwijkingen) bevolking (59, 461).

Bij neurologische patienten kunnen dus ECG veranderingen voorkomen, zowel bij ziekten van het centrale zenuwstelsel (cerebrovasculair accident, contusio cerebri, subarachnoidale bloeding (104, 277, 314)) als bij acute aandoeningen van het perifere zenuwstelsel (262). Ze bestaan uit abnormale ST-segmenten en T-toppen en verder uit gepiekte P-toppen, korte PR- intervallen, verlengde QT-tijden en afwijkende Q-golven. Pathologisch anatomisch worden in het hart van deze patienten soms focale perivasculaire, lymfocytair infiltraten gezien (200, 201). Eertijds werden deze geduid als als een focale (virale) myocarditis. Tegenwoordig wordt aangenomen dat ze een gevolg zijn van een sympathische hyperfunctie, opgewekt vanuit centraal (hypothalamus) of door een functiestoornis van de perifere zenuw (237). Een argument hiervoor is onder meer dat een identieke myocard beschadiging wordt gezien bij patienten met een faeochromocytoom, na adrenalinetoediening en na stimulatie van het ganglion stellatum (224, 250).

Het grootste deel van de patienten met een acute polyneuropathie heeft het syndroom van Guillain-Barré. De ECG veranderingen treden hier vooral op bij de ernstig verlamde groep (264, 381). Deze patienten hebben ook bijna allemaal een uitval van de nervi vagus en glossopharyngeus zodat de-afferentieatie een rol kan spelen naast de-efferentieatie. De ECG afwijkingen bestaan voornamelijk uit stoornissen in het ST-segment en de T-top (78, 178, 264, 282, 357, 422, 430). In veel mindere mate komen ook QRS-veranderingen voor, verlengde PR-intervallen, bundeltakblokken en asdraaiingen (78, 178, 282). Ook worden nogal eens extra systolen opgemerkt (268). Deze afwijkingen verdwijnen wanneer de patient begint te verbeteren. Slechts zelden zijn van de patienten ECG's van voor de ziekte bekend zodat niet zeker is welke afwijkingen al eerder bestonden. Kunst meent dat alleen de ST- en T-afwijkingen rechtstreeks verband houden met de autonome stoornissen en dat de overige bij Guillain-Barré patienten gevonden afwijkingen toevallsbevindingen zijn, veroorzaakt door preexistente cardiale ziekten (264).

15.4.2 Eigen materiaal.

In totaal waren 146 ECG's aanwezig van 43 patienten. Een groot deel van hen had hartritme veranderingen in de zin van een tachycardie. Dit is besproken in

ECG AFWIJKINGEN	BELASTE GROEP (n = 7)	GEZONDE GROEP (n = 23)
PQ tijd afwijkend	0	0
P-top afwijkend	5 (71%)	7 (30%)
QRS complex afwijkend	5 (71%)	6 (26%)
ST-T segment afwijkend	4 (57%)	19 (83%)
Q-T ratio afwijkend	4 (57%)	12 (52%)
VES	3 (43%)	0
SVES	3 (43%)	6 (26%)

Tabel 15.1

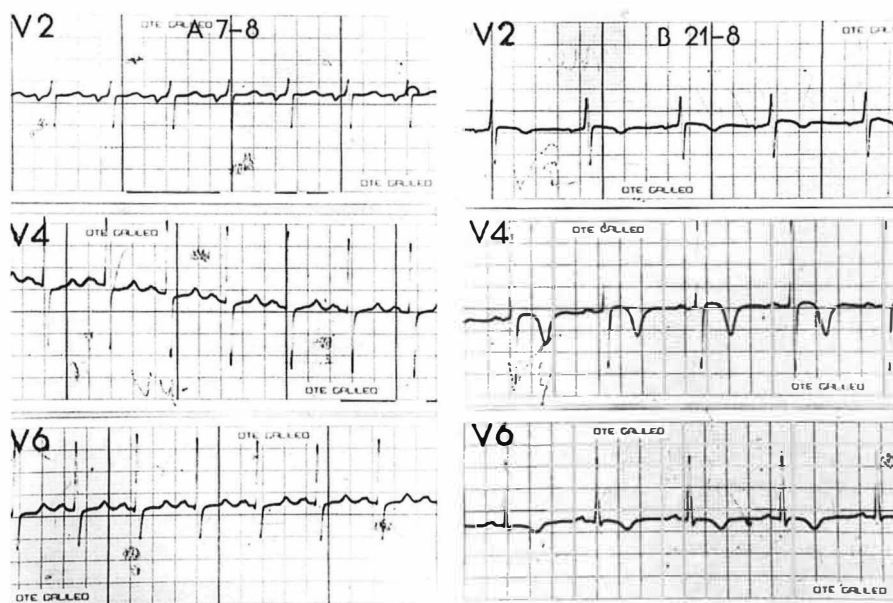
ECG afwijkingen bij patiënten met een cardiale anamnese of diabetes (7) en bij de cardiaal gezonde groep (23). Bij een patiënt kwamen soms meerdere afwijkingen voor.

ECG AFWIJKING	AANTAL PATIENTEN (n = 23)
P-top afwijkingen	<ul style="list-style-type: none"> - A-V junctional ritme 1 - bifasische P-top 3 - spitse P-top 1 - negatieve P-top 1 - L boezem dilatatie 2
QRS complex afwijkingen	<ul style="list-style-type: none"> - breedte > 100 1 - Q in II, III, AVF 3 - R BTB 1 - L AHB 1 - asdraaiing 1
ST-T afwijkingen	<ul style="list-style-type: none"> - ST depressie 3 - ST vlak 1 - ST elevatie 2 - T-top vlak 8 - T-top negatief 10 - T-top bifasisch 2 - T-top spits 2
Q-T ratio afwijkingen	<ul style="list-style-type: none"> - < 0,9 2 - > 1,10 10

Tabel 15.2

ECG afwijkingen tijdens de opname gevonden in 76 ECG's (23 patiënten). Bij een patiënt kwamen soms meerdere afwijkingen voor.

Hoofdstuk 11.4. Vier patiënten hadden een voorgeschiedenis met cardiovasculaire problemen (hypertensie, oud infarct) terwijl 3 een langer bestaande ernstige diabetes hadden. De ECG's van deze patiënten met een belaste anamnese zijn uit de beschouwing gelaten omdat niet zeker is dat de bij hen gevonden afwijkingen niet al voor de polyneuropathie bestonden. Zij hadden vooral stoornissen in de P-top en het QRS-complex (Tabel 15.1). Dertien patiënten hadden uitsluitend normale ECG's. Er bleven tenslotte 23 patiënten over zonder manifeste cardiovasculaire problemen die allen een of meer afwijkende ECG's hadden. Bij hen waren ook geen andere oorzaken aanwezig die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor een gestoord ECG. De gemiddelde leeftijd van deze groep was 41 jaar (spreiding 9 - 72 jaar), niet duidelijk afwijkend van het totale groepsgemiddelde van 40 jaar. De meeste van de bij hen gevonden ECG afwijkingen bestonden uit stoornissen in de ST-segmenten en/of T-toppen, stoornissen in de „repolarisatie” dus (Tabel 15.1 en 15.2 en Fig. 15.5). Deze ECG afwijkingen waren min of meer gelijkelijk verdeeld over de neergangs-, plateau- en herstelfase van de ziekte. In de literatuur wordt vermeld dat ze vanzelf verdwijnen in de herstelfase; in onze groep werd geen van de patiënten lang genoeg vervolgd om dat te kunnen vaststellen.



Figuur 15.5

Electrocardiogram (vrouw, 66 jaar).

A bij opname: normaal ECG

B twee weken later: negatieve T-toppen

15.5 Zenuwgeleidingssnelheid en electromyogram (EMG).

15.5.1 Inleiding

Segmentale demyelinisering is het primaire letsel in de perifere zenuwvezels van Guillain-Barré patiënten. Dit proces treedt verspreid op door de hele perifere zenuw, zowel proximaal (wortels) als distaal nabij de eindplaat. Aanvankelijk zijn niet alle vezels aangedaan zodat naast de aangetaste ook normale vezels liggen. Neurofysiologisch is op dat moment sprake van een geleidingsblokkade in een deel van de vezels. Dit houdt in dat de geleidingssnelheid van de perifere zenuw normaal kan zijn maar dat het spierantwoord, de „M-response”, een verlaagde amplitudo heeft. Doordat de demyelinisatie verspreid over de zenuw plaatsvindt kan bij distale stimulatie een hogere M-response worden gevonden dan bij meer proximale stimulatie. Bij een voortschrijden van de demyelinisatie raken steeds meer vezels aangedaan. Na 2 tot 3 weken worden over het algemeen sterk vertraagde motorische geleidingssnelheden gevonden. Naast een stoornis in het myeline kunnen ook de axonen zelf beschadigd raken. Dit zal zich uiten in denervatieverschijnselen (fibrillaties, positieve scherpe golven) in het EMG.

15.5.2 Zenuwgeleidingssnelheid.

Bij Guillain-Barré patiënten is, als vroegste teken van de acute demyelinisatie, in de eerste 2 weken van de ziekte een geleidingsblokkade aantoonbaar (82, 150). Een dergelijk geleidingsblok ontstaat bij voorkeur op een punt waar de zenuw kwetsbaar is: op drukpunten, bij de wortels en geheel distaal ter hoogte van de zenuw/spierovergang (82, 456). Dit laatste verklaart waarschijnlijk waarom bij Guillain-Barré patiënten de distale motore latentie van een zenuw sterk vertraagd kan zijn terwijl de zenuwgeleidingssnelheid (nog) normaal is (25, 82, 316). In tweede instantie worden ook de motorische geleidingssnelheden trager. Na 2 tot 3 weken zijn bij 60 tot 80% van de patiënten de geleidingssnelheden afwijkend (25, 140, 316). Lange zenuwen zijn vaak eerder en ook ernstiger aangedaan dan korte (199). Door middel van F-responsen kan worden aangetoond dat stoornissen aanwezig zijn in de proximale zenuwdelen en/of wortels (256).

Er bestaat geen relatie tussen de ernst van de motorische geleidingsvertraging en de ernst van de parese noch met de duur van de ziekte (199, 315, 316, 317, 379). De geleidingssnelheden kunnen nog sterk vertraagd zijn terwijl de klinische verbetering al heeft ingezet (25, 199, 315). Gewoonlijk begint na 6 tot 10 weken de geleidingsvertraging te verbeteren (25). Op de lange termijn worden de geleidingssnelheden meestal weer normaal (25, 316).

Hoewel bij de meeste patiënten de motorische verschijnselen het klinisch

beeld bepalen blijken bij neurofysiologisch onderzoek ook de sensibele vezels vaak in het proces te zijn betrokken. Drie vierde van de patienten vertoont in het verloop van de ziekte een afname van de amplitudo van de sensibele response (25, 199, 316). Door middel van sensibele evoked potentials zijn sensibele geleidingsvertragingen aan te tonen in de proximale zenuwdelen (83).

15.5.3 Electromyogram (EMG).

In het EMG van Guillain-Barré patienten worden aanvankelijk geen afwijkingen gevonden; hoogstens neemt het maximale aanspanningspatroon af, min of meer parallel aan de ernst van de paresen (25, 140). Na 2 tot 5 weken treden bij een kwart tot de helft van de patienten denervatieverschijnselen op (fibrillaties, positieve scherpe golven) als tekenen van axonaal verval (25, 30, 82, 140). Patienten die in de acute fase van de ziekte in het EMG denervatieverschijnselen vertonen blijken een langere herstelfase door te maken (140, 316, 324). Het EMG blijft bij die patienten, die in de acute fase aanwijzingen vertoonden voor axonaal letsel, ook dikwijls na jaren nog gestoord (spontane activiteit, afwijkende motor units met toegenomen amplitudo) (25, 65).

In zeldzame gevallen worden bij neurofysiologisch onderzoek patienten ontdekt waar uitsluitend een beschadiging van het axon aanwezig lijkt te zijn, zonder voorafgaande demyelinisatie (25, 151). Deze patienten hebben een slechtere prognose wat betreft volledig klinisch herstel (151).

15.5.4 Eigen materiaal.

In de acute fase van de ziekte werd bij onze patienten slechts zelden een neurofysiologisch onderzoek verricht. De bevindingen daarvan verschilden niet van wat in de literatuur is beschreven. Bij een groot deel van de patienten werd wel een onderzoek verricht op het moment van de eindcontrole. De resultaten daarvan worden besproken in Deel III.

15.6 Samenvatting.

Een deel van de Guillain-Barré patienten heeft atypische lymfocyten in het bloed, mogelijk samenhangend met de voorafgaande virusinfectie. Deze virusinfectie is waarschijnlijk ook debet aan de voorbijgaande leverfunctiestoornissen met het karakter van een hepatitis die een groot aantal patienten (in ons materiaal bijna 80%) vertonen. De dissociation albumino-cytologique in de liquor berust op een beschadiging van de bloed- liquor barriere ter plaatse van de wortels. De eiwitstijging bereikt zijn top in de 2e tot 4e week van de ziekte; de gemiddelde waarde is 1 a 2 gr/L. Dit was ook bij onze patienten het geval.

Acute aandoeningen van het perifere zenuwstelsel waarbij ortho- of parasym-pathische vezels zijn aangedaan, kunnen afwijkingen in het ECG veroorzaken, met name stoornissen in de ST-segmenten en de T-toppen. Ook bij onze patiënten kwamen dergelijke repolarisatiestoornissen voor, terwijl sporadisch P-top of QRS-complex afwijkingen werden gezien. In de eerste fase van de ziekte wordt in de perifere zenuwen vooral een geleidingsblokkade gevonden; na enkele weken is er een duidelijke vertraging van de zenuwgeleidingssnelheid meetbaar. Positieve scherpe golven en fibrillaties in het EMG zijn een aanwijzing dat naast demyelinisatie ook axonaal verval aanwezig is.

HOOFDSTUK 16 DE THERAPIE.

16.1 Inleiding.

De oorzaak van het syndroom van Guillain-Barré is nog onbekend en een causale therapie is daarom niet mogelijk. In de loop der jaren zijn vele behandelingsmethoden geprobeerd. Landry's patient kreeg „cotelettes et vin de Bordeaux” (421), Guillain behandelde met strychnine en salicylaat (186, 189). Men heeft neostigmine toegediend, kinine en zware metalen (490). In Nederland werd liquorspoeling toegepast (70). Bijna iedereen heeft vitamines gegeven. Geen van deze methoden heeft echter veel succes gebracht. Slechts twee behandelingswijzen hebben sinds de tijd van Landry stand gehouden: massage en bedrust. Nieuwe technieken zoals plasmawisseling lijken het ziekteverloop een gunstige wending te kunnen geven maar ook dan blijft de ziekteduur lang en zijn de complicaties gevaarlijk.

In dit hoofdstuk moet daarom worden vooropgesteld dat - welke therapie ook wordt toegepast - de essentie van de behandeling voor deze ernstig zieke, bedlegerige patienten ligt in een intensieve medische en verpleegkundige zorg en begeleiding.

16.2 Verpleegkundige aspecten.

De voornaamste bedreigingen voor een Guillain-Barré patient vormen de respiratoire insufficiëntie en de autonome circulatoire problemen. Deze kunnen zeer onverwacht optreden. Dit is de reden dat iedere Guillain-Barré patient bij wie de verlammingen opstijgen naar romp of armen, zorgvuldig bewaakt moet worden in een intensive care unit onder goede observatie en controle van de vitale capaciteit en met bewaking van de cardiovasculaire toestand (108). Het is van belang goede nota te nemen van de spierkracht en van de functie van de bulbaire spieren en daar regelmatig aantekening van te maken. Dergelijke patienten zijn arbeidsintensief voor de verpleging en vragen veel deskundigheid en toewijding.

16.2.1 De verzorging van de patient.

De meeste patienten hebben al vroeg in het verloop van de ziekte slikproblemen. Ze krijgen daarom hun voeding via een neussonde. De voeding bestaat uit een 1500 - 3000 calorieën dieet, voldoende aangevuld met vitaminen en sporenelementen (208, 309, 365). Eertijds bestonden grote bezwaren om tegelijkertijd een tracheacanule en een oesophagussonde in te hebben gezien het risico op het ontstaan van een fistel. Daarom werd bij deze patienten ook wel een gastrostomie (Kader fistel) aangelegd (330). Bij 11 van onze patienten is

een dergelijke fistel aangebracht hetgeen altijd probleemloos is verlopen. De laatste jaren zijn nieuwe, zachte endotracheale tubes en atraumatische oesophagus-maag-sondes op de markt die zonder problemen langdurig samen kunnen worden gebruikt.

De patienten krijgen van meet af aan een verblijfscatheter omdat urinelekke, vaak samenhangend met de autonome blaasstoornissen, een grote kans op doorliggen geeft. De darmfunctie is nogal eens problematisch. Vaak is er obstipatie die met dieet en laxantia moet worden behandeld.

Wanneer de patient een verlamming van de gelaatsspieren heeft en het oog niet kan sluiten, dan wordt overdag door oogdruppels („kunsttranen”) het uitdrogen van de cornea tegengegaan. 's Nachts dient het oog te worden afgedekt.

De patienten zijn zeer hypotoon en kunnen zelf niets bewegen. Om decubitus te voorkomen moeten ze daarom veelvuldig, liefst om de twee uur, worden gedraaid (180, 208, 309). In samenwerking met de fysiotherapeut wordt regelmatig longtoilet gegeven door middel van tapotage en uitzuigen van de luchtwegen.

16.2.2 De communicatie met de patient.

De communicatie vormt dikwijls een groot probleem. De patient kan niets zeggen en ligt bewegingloos in bed. Door alfabetiseren of met behulp van een letterkaart moet het contact op gang worden gehouden. Dit verloopt vaak moeizaam en neemt veel tijd. Meestal blijft het bij simpele mededelingen; meer ingewikkelde en langduriger gesprekken kan de patient niet voeren. Bovendien begrijpt hij als gevolg van zijn verwarde gedachtenvlucht soms ook niet goed wat tegen hem wordt gezegd. Het is van belang dat de patient zo veel mogelijk dezelfde behandelaars ziet opdat hij een gevoel van vertrouwen krijgt. Bij elke handeling moet worden toegelicht wat er gaat gebeuren. Regelmatige geruststelling wat betreft de uiteindelijke afloop is nodig, zowel voor de patient als voor zijn familieleden. In dit verband hebben wij wel ex-Guillain-Barré patienten gevraagd om morele steun te verlenen aan een nieuwe patient of diens familie. In Amerika bestaat een „Guillain-Barré syndrome support group” die een dergelijke functie heeft (452).

16.2.3 Medicamenteuse ondersteuning.

De ernstige pijn die de patienten in het begin vaak hebben wordt zo mogelijk medicamenteus bestreden. Dit is een ondankbare taak. De gangbare pijnstillers werken meestal onvoldoende. Het meeste effect wordt nog gezien van combinatiepraeparaten van codeïne en aspirine (396). Het nut van kininesul-

faat is omstreden (341, 396). Carbamezapine heeft misschien effect (494) hoewel wij bij een tiental patiënten geen resultaat boekten. Er is een rapport dat i.m. gegeven prednison een goede werking heeft (396). Wij hebben vaak krachtige sedativa in combinatie met opiaten nodig gehad om onze patiënten pijnvrij te krijgen. Recent is het epiduraal toedienen van morfine aanbevolen (401). Regelmatig verleggen van de ledematen helpt ook goed tegen de pijn. Hierbij moet worden zorg gedragen dat de bekende drukpunten (peroneus-kopje, mediale elleboog, mediale zijde humerus) vrij liggen en eventueel beschermd worden door kussentjes (37, 180). Bovendien dient te worden gelet op de zenuwrekkingspijnen; de patiënten prefereren vaak een houding met opgetrokken knieën (180, 309).

Alle auteurs zijn het erover eens dat bij dergelijke hypotone, langdurig geïmmobiliseerde patiënten anticoagulantia geïndiceerd zijn. Thrombose en embolie, ooit gevreesde complicaties, doen zich daarom bijna niet meer voor (458).

16.3 De Fysiotherapie.

In de acute fase beperkt de fysiotherapeutische behandeling zich tot passief bewegen van de ledematen; dit moet gebeuren binnen de pijngrens. Ook in de plateaufase wordt de patient niet actief geoefend (246). Electriseren, vroeger veel uitgevoerd (een onzer patiënten werd dagelijks „van top tot teen geëlectriseerd”), wordt tegenwoordig niet meer gedaan. De patiënten ondervonden er veel pijn van; bovendien heeft onderzoek uitgewezen dat het geen gunstig effect heeft op de spieratrofie (71).

In de herstelfase bestaat de voornaamste taak van de fysiotherapeut uit het begeleiden van de patient. Actief oefenen is ongewenst. Ons inziens kan een te krachtige fysiotherapeutische aanpak de genezingstendens afremmen; dit is ook in de literatuur te vinden (158, 309, 330, 387). Als maat voor het mobiliseren wordt de teruggang van de zenuwrekkingspijnen gebruikt. Een andere maat voor de snelheid van mobiliseren is de vermindering van de distale autonome stoornissen, af te meten aan de grensjes waaronder de handen/voeten bleek, klam, koud zijn of abnormaal transpireren. Wij beginnen, wanneer de Lasègue ongeveer 60 graden is geworden, de mobilisatie met het geven van extra kussens en met het bed in stoelstand te zetten. Wanneer dit goed wordt verdragen mag de patient gaan staan en wordt het lopen geoefend in de „brug”. In sommige instituten worden de patiënten eerst geoefend in een „Hubbard tank” (158, 330). Het kan zijn dat tijdens deze mobilisatieperiode de langzame klinische verbetering die de patient toonde, tot stilstand komt. In dat geval krijgt hij even rust en wordt het mobilisatieschema een stap teruggedraaid (73). Als tenslotte de patient - voorzichtig - zelf gaat lopen blijken hulpmidde-

len als peroneusveren en krukken veelal noodzakelijk (158). Hiertoe wordt een consult van de revalidatiearts gevraagd. Wanneer de patient voldoende ambulant is en zichzelf min of meer kan redden wordt hij ontslagen (168).

16.4 Immunosuppressieve medicamenten.

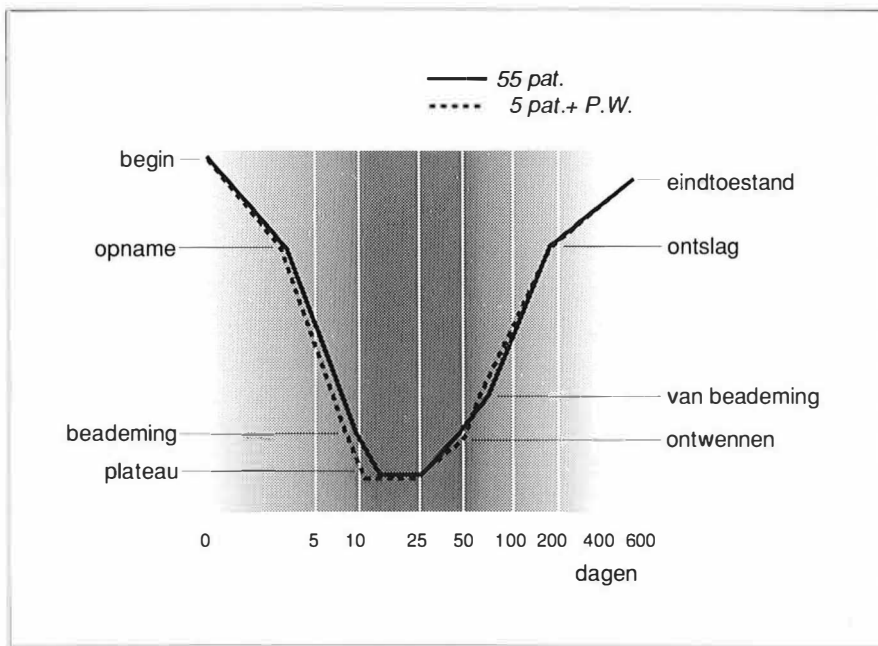
Zolang het syndroom van Guillain-Barré wordt beschouwd als een autoimmuunziekte, is geprobeerd om door middel van immunosuppressie het verloop te beïnvloeden.

In enkele kleine series wordt melding gemaakt van een nuttig effect van cytostatica (24, 400, 497). Dit is echter casuïstiek en nooit bevestigd in grotere, gecontroleerde onderzoeken.

Corticosteroiden worden gebruikt sinds de vijftiger jaren. Enkele kleine studies wezen aanvankelijk op een gunstig effect maar Plum vatte in 1953 samen dat het effect „occasional, unpredictable and coincidental” was (369). Toch ontstond het idee dat een zekere mate van verbetering bereikt kon worden met steroiden, bijvoorbeeld doordat de herstelfase eerder begon al bleef de ziekteduur hetzelfde (202, 490). Anderen konden dit echter niet bevestigen (95, 289, 412). Bovendien zijn er enkele series waarin de met steroiden behandelde patienten er slechter af leken te komen dan de onbehandelde (167, 321). Er zijn twee gecontroleerde studies gedaan. Uit de eerste bleek dat het herstel sneller begon in de steroidgroep maar dat de ziekteduur niet veranderde (460). De andere, grotere, gecontroleerde serie toonde geen enkel nut van behandeling met steroiden (215). Sindsdien is het gebruik van corticosteroiden grotendeels verlaten, temeer daar deze preparaten ernstige bijwerkingen kunnen hebben. Bovendien zijn een aantal patienten beschreven bij wie een Guillain-Barré syndroom juist ontstond tijdens behandeling met steroiden (217, 448). Een recente ontwikkeling is dat, daar waar orale steroiden niet helpen, hoge doses steroiden intraveneus gegeven wel effect lijken te hebben (84, 124). Dit is echter casuïstiek zodat een oordeel nog niet te geven is. Sommige onderzoekers melden een verslechtering van de ziekte verschijnselen wanneer tijdens een prednisonbehandeling dit medicament te snel wordt gestaakt (215, 355, 412). Van onze patienten kregen 29/63 (46%) corticosteroiden, vooral in de beginjaren van de beademing. Op grond van de litteratuur en nadat enkele ernstige complicaties waren opgetreden, is men daarmee opgehouden. Bij 4 patienten bedroeg de dosering minder dan 15 mgr per dag, bij 18 patienten tussen de 15 en 35 mgr en bij 5 patienten meer dan 35 mgr. In geen enkele groep was sprake van een opvallende verbetering.

16.5 Plasmawisseling.

In 1978 zagen Brettle en zijn medewerkers een patiënte met een ernstig verlopende vorm van Guillain-Barré. Gedachtig het feit dat circulerende antilichamen tegen perifeer zenuwweefsel voorkomen bij dit syndroom besloten zij het antilichaam te verwijderen door middel van plasmawisseling. Hun patiënt herstelde tijdens deze behandeling op verbazendsnelle wijze (80). Deze behandeling kreeg veel navolging en heeft geleid tot een hausse aan publicaties over plasmawisseling bij Guillain-Barré patiënten. In kleine ongecontroleerde studies wordt meestal succes beschreven (60, 132, 182, 254, 299, 406, 407, 478); in retrospectief of prospectief gecontroleerde series wisselend succes of mislukking (63, 179, 229, 354). Zelf behandelden wij 5 beademde patiënten met plasmawisseling; wij konden echter geen veranderingen zien ten opzichte van de onbehandelde groep (Fig. 16.1). In 1980 besloot een groot aantal Amerikaanse centra tot een gemeenschappelijke plasmaferese trial. Hieruit bleek dat plasmawisseling bij Guillain-Barré patiënten nuttig was wat betreft de verbetering in de eerste 4 weken, de tijd om een graad op de mobiliteitsschaal te verbeteren, de tijd tot de patiënt weer los kan lopen en de uitkomst na 6 maanden. Voorwaarde is dat de behandeling in een vroeg stadium wordt begonnen



Figuur 16.1
Ziekteverloop bij 55 patiënten zonder behandeling en bij 5 patiënten die plasmawisseling (PW) kregen (logarithmische schaal).

(454). Onlangs zijn deze bevindingen in een andere trial bevestigd (155). Waarom plasmawisseling effect heeft is tot nu toe niet duidelijk; mogelijk speelt de verwijdering van stoffen als antilichamen tegen perifeer zenuwweefsel, lymfokines of immuuncomplexen een rol (472). De indruk bestaat dat naast de goed reagerende patienten, de zogenaamde „responders”, een groep patienten bestaat waarbij plasmaferese geen effect heeft. Het is niet mogelijk deze groep van te voren te identificeren, behalve dat de „responders” gemiddeld jonger zijn (184). Soms treedt een tot enkele weken na de plasmawisseling een verslechtering op van de neurologische toestand welke weer verdwijnt na een hernieuwde serie plasmawisselingen (399).

De aanbeveling is om 200 tot 250 ml per kgr lichaamsgewicht te wisselen in een „om de dag schema” gedurende 1 tot 2 weken. Plasmawisseling is niet goedkoop (afhankelijk van het substituut kost het in Nederland tussen de 1000.- en 1600.- gulden per wisseling) maar Osterman en de Amerikaanse Study Group konden aantonen dat door de verkregen verkorting van de opnameduur de behandeling toch kostenbesparend werkte (354, 454). Anderen zien echter geen belangrijke verkorting van de opnameduur (147). Plasmawisseling betekent een behoorlijke belasting voor een ernstig zieke Guillain-Barré patient; het kan daarom het beste worden uitgevoerd in gespecialiseerde centra waar men ervaring heeft met deze behandeling en waar beademingsmogelijkheid aanwezig is (222, 313). De huidige opvatting is dat plasmawisseling, mits vroeg in het verloop van de ziekte uitgevoerd, een zinvolle therapie is en dat het daarom „niet aan ernstig zieke patienten kan worden onthouden” (98, 466). Onlangs is gepubliceerd dat bij patienten met de chronische Guillain-Barré variant juist het toedienen van plasma of immunoglobulines de eigenlijke verbetering bewerkstelligt in plaats van het verwijderen van plasma componenten (481). Daarom is enige tijd geleden een landelijk onderzoek begonnen waarin ook bij patienten met een acuut syndroom van Guillain-Barré de resultaten van plasmawisseling worden vergeleken met die van immunoglobuline infusie (318). Ook ons instituut participeert in dit onderzoekprogramma.

16.6 De poliklinische controle.

Veelvuldige poliklinische controles zijn gewenst waarbij de fysiotherapeut aandacht besteedt aan de verdere uitbreiding van de mobilisatie (fietsen, zwemmen), aan de contractuur bestrijding, en praktische adviezen geeft over schoeisel, krukken en dergelijke (330). Oververmoeidheid wordt nog steeds vermeden (127). Wanneer de patient 's ochtends bij het opstaan moe is van hetgeen hij de vorige dag heeft gedaan, dan is dat teveel geweest. Pas wanneer de situatie zich gestabiliseerd lijkt te hebben wordt begonnen met actieve oefeningen en sport, gericht op het opbouwen van de conditie. Bij persisterende

paresen kan electromyografische biofeedback effect hebben (96, 226). De patient kan restverschijnselen vertonen die blijvende hulpmiddelen (beugels) noodzakelijk maken, hoewel deze na verloop van jaren toch vaak opzij worden gelegd (136, 168). Eventuele door de parese veroorzaakte deformiteiten, vooral voorkomend bij kinderen, kunnen orthopaedisch worden gecorrigeerd (61, 168). In ons patientenmateriaal hadden, enkele jaren na hun ontslag, nog 5/57 patienten kniebeugels, peroneusveren of een stok. Slechts een patient had een orthopaedische operatie ondergaan (correctie klauwstand tenen).

16.7 Samenvatting.

Het syndroom van Guillain-Barré is een ernstige ziekte waarbij de patient langdurig geïmmobiliseerd is en soms kunstmatig moet worden beademd. Een causale therapie is niet bekend; het zwaartepunt van de behandeling ligt in een intensieve medische en verpleegkundige zorg en begeleiding. In het acute stadium van de ziekte is een nauwkeurige verzorging van het grootste belang, niet alleen voor de fysieke problemen van de patient maar ook voor zijn psychische problemen. De patienten hebben vaak pijn die moeilijk te bestrijden is en die in sommige gevallen een forse sedatie nodig maakt. In de herstelfase is de fysiotherapeut de belangrijkste behandelaar. Een krachtige aanpak is echter ongewenst, vermoeidheid moet worden vermeden. De fysiotherapie bestaat uit voorzichtig mobiliseren op geleide van de Lasègue en de ernst van de perifere autonome stoornissen. Electriseren wordt niet meer toegepast. Deze begeleiding wordt nog lang na het ontslag voortgezet. Vele medicamenten zijn geprobeerd zonder dat daarvan nuttig effect op het verloop van de ziekte is gezien. Immunosuppressieva zoals cytostatica of corticosteroiden geven geen verbetering. Plasmawisseling is de meest recente therapeutische benadering. Op grond van enkele grote trials kan worden aangenomen dat deze methode een gunstige invloed heeft op het verloop van de ziekte. Voorwaarde is dat het zo vroeg mogelijk wordt toegepast. Het werkingsmechanisme van plasmawisseling is nog onbekend.

HOOFDSTUK 17 DE ANDERE POLYNEUROPATHIEËN.

17.1 De differentiele diagnose.

In de differentiele diagnose van een acute poly(radiculo)neuropathie staan een aantal andere neuromusculaire ziekten zoals acute aandoeningen van de motorische voorhoorn cel (poliomyelitis), aandoeningen van de neuromusculaire transmissie (myasthenia gravis, syndroom van Lambert-Eaton, botulisme) of acute spierziekten zoals myositis. Deze zijn in het algemeen op grond van een goede anamnese en klinisch onderzoek wel uit te sluiten. In de polyneuropathie groep zelf moet onderscheid worden gemaakt tussen de acute en de subacute vormen. De zeer acuut optredende vormen (enkele uren tot een dag) zijn bijna altijd vasculair, bijvoorbeeld bij diabetes of polyarteriïtis nodosa. Hun klinisch beeld is meer dat van een (multiële) mononeuritis. Bij de subacuut verlopende polyneuropathie moet in de eerste plaats gedacht worden aan het syndroom van Guillain-Barré; verder zijn bekend de subacute neuropathieën bij porfyrie en difterie. Ook een aantal toxische polyneuropathieën kan een dergelijk snel verloop hebben (thallium, arseen, triorthocresylfosfaat, medicamenten) terwijl sporadisch deficienties of metabole oorzaken genoemd worden (1, 122, 468).

Incidentie en prevalentie van polyneuropathieën in het algemeen zijn niet goed bekend. Evenmin is bekend welke vorm van polyneuropathie de meest voorkomende is (418). Bij ruwweg de helft van de polyneuritis patiënten lukt het niet om tot een juiste diagnose te komen. Slechts door middel van intensief onderzoek is dit percentage terug te brengen tot 24% (134). Er zijn enkele publicaties over de onderlinge verdeling van polyneuropathieën. Deze verdeling loopt nogal uiteen, ongetwijfeld afhankelijk van de opbouw en sociale omstandigheden van de bevolking. In een serie van 278 (poli)klinische patiënten bleken de deficientie-polyneuropathieën de grootste groep te vormen (21%), gevolgd door de Guillain-Barré patiënten (15%). Daarna kwamen, in volgorde van frequentie, de chronische vormen met onbekende oorzaak, de chronisch relapsing Guillain-Barré variant, de paracarcinomateuse, toxische, diabetische en familiale polyneuropathie (375). Tot slot waren er een paar zeldzame oorzaken als collageen-ziekten en porfyrie. Raphael verzamelde 336 patiënten die opgenomen waren geweest wegens een polyneuropathie en zag een heel ander beeld: 223 (66%) hadden een syndroom van Guillain-Barré terwijl de eerstvolgende groep bestond uit 46 patiënten met de chronische of recidiverende Guillain-Barré variant. Daarna kwamen 24 porfyrieën, 23 patiënten met een diabetische of alcoholische polyneuropathie en vervolgens een aantal zeldzame: paraproteïnaemie, medicamenteus, paracarcinomateus (381). Het is niet bekend hoeveel polyneuropathie patiënten in het algemeen een respiratoire insufficiëntie krijgen. Beale vond in zijn groep van op de intensive care

opgenomen (en bijna allemaal beademde) polyneuropathie patiënten op 37 Guillain-Barré's 11 andere polyneuropathieën (2 alcoholisch, 2 toxisch, 1 paracarcinomateus, 1 diabetisch, 1 uraemisch en 4 van onbekende origine). De Guillain-Barré patiënten vormden dus 37/48 (77%) van zijn populatie (53). Ook Tanner meent dat patiënten met het syndroom van Guillain-Barré verreweg de grootste beademingsbehoefte groep vormen, gevolgd door onder andere deficienties, uraemie, paraproteïnaemie, difterie en porfyrie (464). Uit het bovenstaande blijkt dat een redelijk deel van alle polyneuropathie patiënten, een groter deel van de opgenomen patiënten en zeker het grootste deel van alle beademde polyneuropathie patiënten een syndroom van Guillain-Barré hebben. Bovendien blijkt er in de beademde groep geen „goede tweede” te zijn. Na de Guillain-Barré volgt een scala van andere mogelijkheden. Bijna iedere polyneuritis patient schijnt onder omstandigheden af te kunnen glijden tot een respiratoire insufficiëntie.

17.2 Beschrijving van 12 eigen patiënten.

In de 28 jaar waarop ons materiaal betrekking heeft werden 75 patiënten met een of andere vorm van polyneuropathie beademd op het Beademingscentrum van het Academisch Ziekenhuis in Groningen. Drieënzestig patiënten ($63/75 = 84\%$) uit deze groep voldeden aan de criteria van een acuut syndroom van Guillain-Barré. De andere 12 werden uitgesloten omdat :

- er verschijnselen waren van de kant van het centrale deel van het zenuwstelsel
- de neergangsfase langer dan 4 weken duurde
- een andere oorzaak voor de polyneuropathie werd gevonden.

Het is in verband met dit laatste de vraag hoe ver men moet gaan bij het zoeken naar een oorzaak. Er zijn een aantal klinische verschijnselen die zeer typisch zijn voor een syndroom van Guillain-Barré (snelle neergang, vroeg meedoen rompspieren) maar vergissingen zijn zeker mogelijk (152, 348). Wij doen als routine onderzoek:

- bloedchemie en bloedmorfologie (i.v.m. electrolyten, uraemie, diabetes, pernicieuse anaemie)
- virusserologie en viruskweken
- vitamine B1 spiegels
- immunoelectroforetisch eiwitspectrum (i.v.m. paraproteïnes)
- urineonderzoek op delta-aminolevulinezuur en porfobilinogeen (i.v.m. porfyrie)
- in bijzondere gevallen (langzame neergang, veel cellen in de eerste liquor, aanwijzingen voor intrathecale IgGproductie) een bepaling van de antilichamen tegen *Borrelia burgdorferi* (i.v.m. de ziekte van Bannwarth).

Voorts wordt een gerichte anamnese afgenomen naar de voedingsgewoonten, het geneesmiddelen gebruik en het contact met zware metalen.

De verwijfsdiagnose van de 12 andere polyneuropathieën was meestal: syndroom van Guillain-Barré of „atypische Guillain-Barré”. Dit laatste is een verkeerde betiteling die vermeden moet worden. Ze zegt niets en werkt verhullend waardoor het zicht op een eventuele andere oorzaak verloren kan gaan.

De ziektegeschiedenissen van de 12 andere polyneuropathie patiënten luiden :
– 2 patiënten hadden een ziektebeeld wat begon met centrale verschijnselen (pyramidebaan symptomen, insulten). Spoedig kwam daar een perifere radiculoneuropathie bij die de centrale symptomen geheel overdekte en die verantwoordelijk was voor de respiratoire insufficiëntie. Een patient overleed in die fase; de andere verbeterde waarbij de perifere symptomen als eerste weer teruggingen. Diagnose: Encephalomyeloneuritis (77).

– 2 patiënten hadden een chronisch beeld met op den duur bij klinisch onderzoek verdikte perifere zenuwen. Een patient met een zeer lange neergangsfase verbeterde goed, had 2 recidieven en is nu practisch klachtenvrij. De andere bleef ernstig gehandicapped. Diagnose: Chronic (relapsing) inflammatory polyneuropathy.

– 2 patiënten hadden een polyneuropathie bij een monoclonale gammopathie (212). Een verviel al snel tot een volledig POEMS syndroom, werd chronisch en overleed na een half jaar (POEMS = Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes (49)). Bij de andere patient was het verloop aanvankelijk als bij een gewone Guillain-Barré hoewel vage malaise klachten bleven bestaan. Na 5 jaar ontwikkelde zich opnieuw een, eerst recidiverende later chronische, polyneuropathie. Toen bleek een paraproteïnaemie aanwezig te zijn waaraan patient tenslotte, na een lange lijdensweg, onder het beeld van het POEMS syndroom is overleden. Het is nooit duidelijk geworden of de eerste gebeurtenis op zich zelf staand was of reeds een onderdeel van de paraproteïnaemische polyneuropathie. Diagnose: Polyneuropathie bij monoclonale gammopathie.

– bij 2 patiënten bleek uit de anamnese dat ze chronisch alcoholist waren met een zeer gebrekkige voeding. Bij beide was bij opname het vitamine B1 gehalte van het bloed te laag. Beiden hoefden maar kortdurend beademd te worden en verbeterden, zij het na lange tijd, goed. Diagnose: Deficientie polyneuropathie.

– 1 patiente had een zeer langzaam verslechterende polyneuropathie die begon aan de benen en opsteeg naar armen, ademhalingspijnen en tot slot hersenzenuwen. Post mortem bleken de leptomeningen van ruggemerg en hersenen doorzaaid met metastasen van een, 7 jaar daarvoor verwijderd, mamma-carcinoom. Diagnose: Polyradiculitis carcinomatosa.

– 1 patient was bekend met acute intermitterende porfyrie. Na een suicidepoging met barbituraten die leidde tot een ernstige hypoxie, bleek bij opname een mengbeeld te bestaan van centraal en perifeer motorische verschijnselen. Na een korte beademingsperiode verdwenen de perifere symptomen maar de decerebratie verschijnselen bleven aanwezig waaraan patient is overleden. Diagnose: Polyneuropathie bij acute intermitterende porfyrie.

– 1 patient had een chronische urineweginfectie, aanleiding gevend tot een lichte uraemie. Na een enkele maanden durende behandeling met een onderhoudsdosis Furadantine ontstond een polyneuropathie. Patient werd slechts kort beademd maar bleef motorisch erg gehandicapped. Diagnose: Toxische polyneuropathie door nitrofurantoin.

– 1 patient ontwikkelde een motorisch en sensibele polyneuropathie met een zeer langzaam progressief verloop. Na een half jaar ontstond een respiratoire insufficiëntie en was kunstmatige beademing nodig. Daarna zijn gedurende een aantal jaren de verschijnselen zeer langzaam verder voortgeschreden tot hij totaal niets meer bewegen kon. Tot laat in het ziekteproces is deze man helder van geest gebleven. Toen hij tenslotte aan een sepsis overleed was hij gedurende 14 jaar en 10 maanden kunstmatig beademd geweest. Diagnose: polyneuropathie van onduidelijke oorsprong.

Wanneer we kijken naar de stadia in het ziekteverloop bij deze 12 patienten dan blijken er grote verschillen te zijn. Enkelen hadden een zeer lange neergangsfase (soms bijna een jaar) maar bij andere was deze net zo kort als bij een gewone Guillain-Barré patient. De gemiddelde plateauduur in deze groep was 20 dagen. Drie patienten overleden tijdens de neergangs- en plateaufase. De uiteindelijke prognose in deze groep was slecht. Naast de 3 bovengenoemde patienten overleden later nog 4 waarbij de polyneuropathie telkens de directe of indirecte doodsoorzaak was. Een patient overleed aan iets anders. Vier patienten zijn er redelijk of goed afgekomen, namelijk beide patienten uit de deficientiegroep, een met een encephalomyeloradiculitis en een van de chronische relapsing patienten.

17.3 Samenvatting.

In de 28 jaren waarin dit materiaal verzameld is werden 75 patienten wegens een of andere vorm van polyneuropathie beademd in het Groninger Beademingscentrum. Het grootste deel van deze groep ($63/75 = 84\%$) bestond uit patienten met een acuut syndroom van Guillain-Barré (dergelijke getallen zijn ook uit de literatuur bekend). Verder blijkt dat er geen „goede tweede” was: de eerstvolgende diagnostische groep bevatte slechts 2 patienten. De prognose van de „niet Guillain-Barré groep” was over het algemeen quoad vitam slecht en hing voornamelijk af van de aard van de onderliggende ziekte. Niet

iedere acuut verlopende polyradiculoneuropathie is een „syndroom van Guillain-Barré”: onder bijzondere omstandigheden kunnen een groot aantal andere polyneuropathieën een sterk daaropgelijkend verloop hebben. Een klein onderzoeksprogramma naar een eventuele oorzaak moet daarom bij iedere patient worden afgewerkt.

DEEL III DE RESTVERSCHIJSSELEN BIJ DE EIGEN PATIENETEN

Waarin de klinische en neurofysiologische restverschijnselen en de maatschappelijke gevolgen van de ziekte worden gepresenteerd zoals die aanwezig waren bij 43 van de oorspronkelijke 63 patienten.

HOOFDSTUK 18 DE EIGEN PATIENTENGROEP.

18.1 Materiaal.

Het eigen materiaal bestond uit 75 patienten die tussen augustus 1955 en augustus 1983 wegens een poly(radiculo)neuropathie opgenomen waren op het Beademingscentrum van het Academisch Ziekenhuis te Groningen en die allen gedurende meer dan 24 uur kunstmatig werden beademd. De ziektegeschiedenis van alle patienten was nog aanwezig, inclusief het verpleegkundig rapport. Niet ieder gewenst gegeven kon echter worden achterhaald omdat de invulling van de status soms te summier was geweest. Een groot deel van de patienten was, voor of na de beademingsperiode, ook opgenomen in de neurologische kliniek. De status van deze opname kon meestal worden teruggevonden. Ook was de correspondentie van de verwijzende neuroloog vaak nog aanwezig.

Twaalf van de patienten voldeden niet aan de definitie van het syndroom van Guillain-Barré (Hoofdstuk 4). Ze zijn als aparte groep besproken in Hoofdstuk 17. De diagnose bij de overige 63 patienten luidde: Syndroom van Guillain-Barré.

Vijf van de Guillain-Barré patienten overleden tijdens de opname. Met behulp van het bevolkingsregister werden de adressen van de overige 58 opgespoord. Tien patienten bleken in de tussentijd te zijn overleden. Bij 2 van hen hield het overlijden waarschijnlijk verband met de doorgemaakte polyradiculoneuropathie; de overige doodsoorzaken waren niet opvallend (Tabel 18.1). De periode tussen ontslag en overlijden lag bij deze patienten tussen een half

PATIENT	OVERLEDEN NA (in jaren)	DOODSOORZAAK
M 64 jr	22	Hartinfarct
V 72 jr	13	"Ouderdom"
V 63 jr	10	Nierinsufficiëntie
M 67 jr	8	Hartinfarct
M 67 jr	0,5	Hartinfarct
M 59 jr	8	Hartinfarct
M 61 jr	9	Nierinsufficiëntie *
M 68 jr	4	Maagcarcinoom
V 74 jr	3	Cerebro vasculair accident
V 68 jr	2	Nierinsufficiëntie *

Tabel 18.1

Doodsoorzaak van 10 later overleden patienten.

** Tetraparetische patient, overlijden mogelijk verband houdend met het Syndroom van Guillain-Barré.*

en 22 jaar (gemiddeld 8 jaar). De patient die een half jaar na ontslag overleed had geen noemenswaardige verschijnselen van het syndroom van Guillain-Barré overgehouden. Via de gegevens uit de archieven van de huisartsen, de eigen polikliniek en andere specialisten en door gesprekken met de familie werd een beeld gevormd van de ernst van de restverschijnselen die deze patienten hadden vertoond.

Aan de resterende 48 patienten werd een enqueteformulier toegezonden en zij werden uitgenodigd voor een poliklinisch onderzoek. Vier van hen wilden niet voor controle komen maar zonden wel de enquete terug; zij werden telefonisch verder geïnterviewd zodat ook van hen de ernst van de restverschijnselen kon worden ingeschat. Een patient verbleef in het buitenland en was onbereikbaar. Van de overige 43 patienten waren 3 niet in staat naar de polikliniek te komen zodat die thuis werden bezocht. De overblijvende 40 werden poliklinisch gezien. De periode tussen het ontslag van de patient uit het ziekenhuis en deze nacontrole bedroeg minimaal 2 jaar. In feite varieerde ze van 2 tot 24 jaar.

18.2 Methodes.

De patientengegevens uit de medische en verpleegkundige status werden uitgezocht en in een scoringstabel ondergebracht. Dit werd ook gedaan met de laboratoriumwaarden. De electrocardiogrammen werden opnieuw beoordeeld door Dr J.W. Viersma.

Bij de nacontrole werden de anamnese en de enquete nogmaals met de patient doorgenomen en de ontbrekende gegevens aangevuld. De patienten werden daarna onderzocht door een fysiotherapeut (de heer J.D. Stenvers of mevrouw J.C. Bosmans) en een neuroloog. De spierkracht van 23 verschillende spieren van romp, schoudergordel, bekkengordel, armen en benen werd vastgelegd volgens de „Medical Research Council schaal” (MRC schaal) (Tabel 8.1) (2). Deze scoring geschiedde door de twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar en werd daarna vergeleken.

Bij 37 van de 43 patienten werd door Drs T.W. van Weerden een neurofysiologisch onderzoek gedaan. In 4 verschillende zenuwen werden de motorische geleidingssnelheden en de distale motore latenties gemeten terwijl in een zenuw een sensibele geleidingstijd werd bepaald. Een EMG werd vervaardigd van 2 armspieren en van 3 beenspieren.

Bij een latere gelegenheid werd door Drs R.J.O. vander Ploeg bij 25 patienten de kracht van een aantal spiergroepen met een dynamometer nader onderzocht. De 18 andere patienten kwamen niet in aanmerking voor dit onderzoek of woonden te ver weg. Het dynamometrisch onderzoek geschiedde met behulp van een gemodificeerde Wika drukmeter en werd uitgevoerd volgens een vast protocol (367).

18.3 Gegevensverwerking.

Alle gegevens uit de ziektegeschiedenissen en van de hulponderzoekingen, de gegevens uit de enquête en de gegevens verkregen bij de nacontrole, inclusief de neurofysiologische gegevens, werden tot slot samengebracht. In totaal waren zo per patient 300 variabelen aanwezig. Deze gegevens werden opgeslagen in een computerfile en gebruikt om frequentietabellen te maken. Vervolgens werden de overbodige variabelen verwijderd en de te gedetailleerde variabelen samengevoegd. Er bleven zo per patient 77 variabelen over. Aan de hand van deze tweede file werden een aantal statistische berekeningen uitgevoerd. In een later stadium werden enkele subfiles gemaakt voor detailberekeningen. De analyses gebeurden op de Cyber computer van het Rekencentrum van de Rijksuniversiteit Groningen en werden gedaan met behulp van het rekenprogramma SPSSX. Hierbij werd gebruik gemaakt van de Kendall Correlatiecoëfficiënt, van de Pearson Correlatiecoëfficiënt, van een Factoranalyse (principale componenten analyse met varimax-rotatie) en van een Multiple Regressie Analyse.

HOOFDSTUK 19 DE KLINISCHE RESTVERSCHIJSSELEN IN DETAIL.

19.1 Plaats en ernst van de verlammingen.

19.1.1 *Meting volgens de MRC schaal.*

Van elke patient werden 10 schoudergordel/arm/handspieren onderzocht, 3 rompspieren en 10 bekkengordel/been/voetspieren.

De motoriek werd beoordeeld volgens de MRC schaal (Tabel 8.1). De kracht werd volgens deze schaal ingedeeld in 3 groepen: graad 4 - 5, graad 3 - 4 en minder dan graad 3. De meeste verlammingverschijnselen waren tamelijk licht; de resterende kracht viel in de categorie MRC graad 4-5. Deze lichte verlammingen waren min of meer gelijkelijk verdeeld over de proximale en distale spiergroepen. De meer uitgesproken paresen echter (kracht op de MRC schaal minder dan graad 4) kwamen uitsluitend voor in distaal gelegen spiergroepen (Tabel 19.1). Opvallend is dat dit bijna allemaal spieren zijn die geïnnerveerd worden door zenuwen welke langs een bekend drukpunt lopen: n ulnaris: sulcus ulnaris, n medianus: carpal tunnel, n peroneus: fibulakopje, n tibialis: tarsale tunnel.

In de schouder/arm/handspieren waren aan de linker kant wat meer motorische restverschijnselen dan aan de rechter kant: links 32, rechts 21 afwijkende spieren. In de romp- en beenspieren waren de afwijkingen ongeveer symmetrisch verdeeld. Sporadisch waren in een extremitéit een of twee spieren geïsoleerd aangedaan maar veel vaker waren in een extremitéit meerdere spieren tegelijk verlamd. De spier die het vaakste geïsoleerd paretisch was, was de m serratus anterior (6 van de 7 maal).

Vijftien patienten ($15/43 = 35\%$) hadden geen enkele afwijking in de spierkracht. Bij 12 patienten waren er uitsluitend verlammingen aan heupen en benen, bij 3 uitsluitend aan de schouders/armen en bij 10 aan beide. Drie patienten hadden naast verlammingen van de extremitéiten ook verlammingen in de rompspieren (Tabel 19.2).

De indeling van de verlammingen gehanteerd in de acute fase van de ziekte was een vrij grove indeling omdat gewerkt moest worden met retrospectief materiaal (Hoofdstuk 8.1). Bovendien waren de verlammingen in die fase vaak diffuus, niet een spier maar veeleer een gehele extremitéit betreffende. De nacontrole bood de mogelijkheid om een meer gedetailleerde verlammingsschaal op te stellen. Hiertoe werden de punten die de patienten konden behalen op de MRC schaal, opgeteld. De maximum te bereiken score was voor schouders/armen/handen 100 punten (10 spieren aan beide kanten maal 5 punten), voor de romp 30 punten en voor bekken/benen/voeten eveneens 100 punten. Aangenomen werd dat per gordel/extremitéiten een verlies van 2

SPIER (wortel zenuw)		MRC-SCHAAL		
		graad		
		4-5	3-4	0-3
M serratus anterior	(C5-C7 n thoracicus longus)	7		
M deltoideus	(C5-C6 n axillaris)	5		
M biceps brachii	(C5-C6 n musculocutaneus)	5		
M triceps	(C7-C8 n radialis)	2		
Polsextensoren	(C6-C8 n radialis)	3		
Vingerextensoren	(C7-C8 n radialis)	3	2	
Vingerflexoren	(C7-T1 n medianus)	4		
M opponens pollucis	(C8-T1 n medianus)	1		2
Mm interossei	(C8-T1 n ulnaris)	5	4	2
M abductor digiti V	(C8-T1 n ulnaris)	2	4	2
M erector trunci	(T2-S1 nn spinales)	6		
M quadratus lumborum	(T9-L4 nn spinales)	4		
M rectus abdominis	(T5-L1 n ilioinguinalis)	6		
M gluteus maximus	(L5-S2 n gluteus inferior)	19		
M iliopsoas	(L1-L3 n femoralis)	15		
M quadriceps	(L2-L4 n femoralis)	16		
Hamstrings	(L4-S2 n ischiadicus)	15		
M tibialis anterior	(L4-L5 n peroneus)	15	2	8
M peroneus	(L5-S1 n peroneus)	9	8	6
M extensor hallucis longus	(L5-S1 n peroneus)	19	8	10
M extensor digitorum brevis	(L5-S1 n peroneus)	23	2	8
M gastrocnemius	(S1-S2 n tibialis)	8	2	
Teenflexoren	(S1-S2 n tibialis)	6	4	2

Tabel 19.1

Motorische stoornissen gemeten volgens de MRC schaal bij 43 patienten (46 afzonderlijke spieren per patient). Indeling per spier.

MOTORISCHE RESTVERSCHIJNSELEN	AANTAL PATIENTEN (n = 43)
Geen paresen	15 (35%)
Parese armen	3 (7%)
Parese benen	12 (28%)
Parese armen en benen	10 (23%)
Parese romp, armen, benen	3 (7%)

Tabel 19.2

Motorische restverschijnselen bij 43 patienten, gemeten met de MRC schaal. Indeling per extremititeit.

punten (2%) een „minieme parese” veroorzaakte, een verlies van 2 tot 7 punten (2-7%) een „matige parese” en een verlies van meer dan 7 punten (> 7%) een „ernstige parese”. Deze percentages werden vervolgens ook toegepast op de gehele patient.

Met behulp van bovengenoemde berekening bleken 15 patienten (15/43 = 35%) geheel normaal te zijn, 15 patienten (35%) nog minieme paresen te hebben terwijl 7 patienten (7/43 = 16%) matige en 6 patienten (6/43 = 14%) ernstige resterende verlammingen hadden (Tabel 19.3).

MRC SOM SCORE		AANTAL PATIENTEN (n = 43)
Normaal		15 (35%)
Minieme parese	(verlies 0 - 2%)	15 (35%)
Matige parese	(verlies 2 - 7%)	7 (16%)
Ernstige parese	(verlies > 7%)	6 (14%)

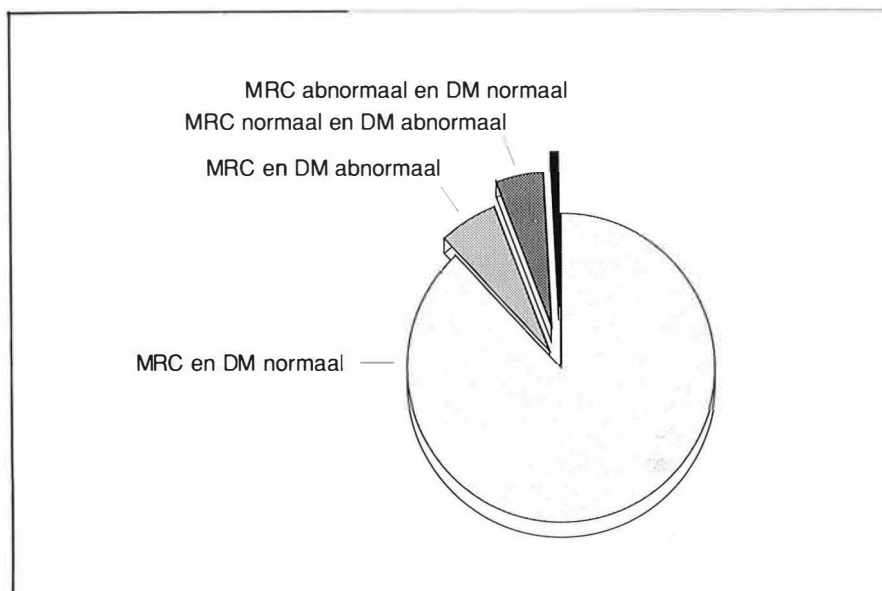
Tabel 19.3

Totale motorische restverschijnselen gemeten met de MRC schaal (43 patienten).

19.1.2 Dynamometrisch onderzoek.

Bij 25 van de 43 patienten die ter controle kwamen werd met een dynamometer de kracht in een aantal spiergroepen gemeten. Deze 25 patienten werden geselecteerd op grond van leeftijd en woonplaats; ze waren daarom niet representatief voor de volledige groep van 43 patienten. Bij iedere patient werden aan de armen de schouderabductoren, de elleboogflexoren en extensoren, de pols-extensoren en de vingerflexoren gemeten. Aan de benen werden de heupflexoren, de knieflexoren en extensoren, de voetheffers en de voetplantairflexoren onderzocht. Meer distaal gelegen spieren (zoals de kleine hand- of voetspieren) komen niet in aanmerking voor dit dynamometrisch onderzoek.

De uitslag van de dynamometrie werd vergeleken met de uitslag van een krachtmeting volgens de MRC schaal. Er bestond een goede overeenkomst tussen deze twee methoden. Bij geringe verlammingen bleek de meting met de dynamometer nauwkeuriger te zijn dan de meting met de hand (Fig. 19.1) (368). De meetwaarden van de dynamometrisch normale spieren bleken steeds in het midden van de normale range te vallen met uitzondering van de waarden voor de voetheffers welke grotendeels aan de ondergrens van de norm lagen. Twaalf van de 25 patienten hadden bij de dynamometrie een of meer afwijkende spieren. Het patroon van de verlammingen was hetzelfde als bij de MRC meting. De meeste stoornissen werden gevonden in de beenspieren met een maximum in de voetheffers (Tabel 19.4).



Figuur 19.1
Overeenkomst tussen MRC schaal (MRC) en Dynamometrie (DM).

AFWIJKENDE SPIEREN	METHODE	
	DM	MRC
Schouderabductoren	4%	2%
Elleboogflexoren	0%	2%
Elleboogextensoren	2%	0%
Polsextensoren	12%	4%
Vingerflexoren	6%	0%
Heupflexoren	20%	2%
Knieflexoren	24%	10%
Knieextensoren	12%	8%
Voetdorsaalflexoren	42%	32%
Voetplantairflexoren	8%	10%

Tabel 19.4
Vergelijking MRC schaal en Dynamometrie (DM) in 20 spieren (25 patienten).

19.2 De sensibele restverschijnselen.

Bij 21 patienten ($21/43 = 49\%$) werden bij de nacontrole stoornissen in de vitale sensibiliteit gevonden, hetzij alleen in de armen (1 patient), hetzij alleen in de benen (15 patienten) of in armen en benen (5 patienten). Het verlies aan vitale sensibiliteit in de armen betrof bij 1 patient alleen de vingertoppen, bij 2

patienten ook de vingers, bij 2 patienten de gehele hand en bij 1 patient onderarm en hand. De uitval was altijd „handschoenvormig” en zat nimmer in een bepaald zenuwverzorgingsgebied (Fig. 10.1). Bij 20 patienten werd een vitaal sensibiliteitsverlies aan de benen gevonden, waarvan bij 10 alleen aan de tenen, bij 6 aan de gehele voet en bij 4 aan de onderbenen vanaf halverwege de knie. De uitval was steeds „sok- of kniekousvormig” en was ook hier nooit gelocaliseerd in het territoir van een bepaalde zenuw (Fig. 10.1). De uitval was aan de benen steeds symmetrisch maar er waren 3 patienten waar de vitale stoornis aan de armen asymmetrisch was en beperkt bleef tot een hand. De ernst van de uitvalsverschijnselen viel wel mee. Het betrof steeds een hypesthesie/hypalgesie; een totale anesthesie/analgesie werd nooit gevonden. De uitval was distaal in het getroffen gebied altijd meer uitgesproken dan proximaal.

De gnostische sensibiteit was bij de nacontrole nog gestoord bij 40% (17/43 = 40%) van de patienten. Deze uitval zat uitsluitend in de benen en was steeds symmetrisch. Bij 14 van de 17 patienten bleef de uitval beperkt tot een gestoorde fijne tastzin, vibratiezin en bewegingszin in de voeten of tenen, bij 3 patienten waren deze kwaliteiten ook gestoord aan het onderbeen. Het grootste deel van de patienten met gnostische stoornissen had ook vitale stoornissen (12 van de 17).

19.3 De resterende reflexafwijkingen.

De armreflexen bleken bij nacontrole bijna allemaal aanwezig te zijn. Van de bicepspeesreflexen (BPR) waren nog 3/43 afwezig, van de tricepspeesreflexen (TPR) nog 2/43. Beide patienten met een afwezige TPR hadden ook een afwezige BPR. De kniepeesreflex (KPR) was bij 6/43 van de patienten nog afwezig en de achillespeesreflex (APR) bij 18/43. (Tabel 8.2). De uitval was bijna steeds symmetrisch. Tien patienten hadden nog verlamningsverschijnselen terwijl het reflexpatroon weer genormaliseerd was. Omgekeerd hadden twee patienten die geheel genezen waren nog een of enkele afwezige beenreflexen. Alle patienten met ernstige motorische restverschijnselen hadden een of meer afwezige reflexen.

19.4 Samenvatting.

Bij iedere patient werd bij de nacontrole de kracht van 23 verschillende spieren onderzocht en gescored volgens de MRC schaal. De meeste resterende paresten waren tamelijk licht (kracht MRC graad 4-5). Ze waren zowel in de distale als in de proximale spieren gelocaliseerd. De meer uitgesproken paresten zaten uitsluitend in de distale spieren van de benen en (in mindere mate) de armen. Niet alle spieren waren evenzeer aangedaan; de zwaarste afwijkingen

werden gevonden in spieren die verzorgd worden door zenuwen welke langs een knelpunt lopen. Wanneer met behulp van de MRC schaal een „totale verlammingsscore” van de patient werd gemaakt dan bleek 35% van de patienten geheel hersteld te zijn, 35% minieme restparesen te hebben, 16% matige en 14% ernstige restparesen. Met behulp van een dynamometer werd de spierkracht van een deel van de patienten nader onderzocht. De bevindingen van dit onderzoek verschilden niet wezenlijk van de MRC meting al was de dynamometrie wel iets nauwkeuriger. De waarde van de dynamometrisch normaal bevonden spieren lag in het midden van de normale range behalve die van de voetheffers welke grotendeels laag normaal waren.

Vitaal sensibele restverschijnselen werden gevonden bij 49% van de patienten, steeds „sok- of handschoenvormig”. Gnostische uitval was er bij 40% van de patienten, uitsluitend in de benen. Dit waren vaak dezelfde patienten die ook vitale uitval hadden.

De armreflexen waren bij bijna alle patienten weer aanwezig maar aan de benen was de KPR nog bij 14%, de APR nog bij 42% van de patienten afwezig.

HOOFDSTUK 20 DE NEUROFYSIOLOGISCHE RESTVERSCHIJSSEN.

20.1 Inleiding.

Bij 37 patiënten werd bij de nacontrole een neurofysiologisch onderzoek verricht. De motorische geleidingssnelheden en de distale motore latenties werden gemeten in 4 verschillende zenuwen (n medianus, n ulnaris, n peroneus, n tibialis). In de n medianus werd de sensibele geleidingssnelheid gemeten (retrograad vanaf de pols naar de digitus II). Bij de n medianus werd een F-response bepaald. Bij de n tibialis werd een H-reflex opgewekt. Van 2 armspieren (m biceps brachii, m abductor digiti V) en van 3 beenspieren (m gastrocnemius, m extensor hallucis longus, m tibialis anterior) werd een EMG vervaardigd.

20.2 De zenuwgeleidingssnelheden.

De geleidingssnelheid van de n medianus was bij de nacontrole bij 15 patiënten ($15/37 = 38\%$) onder de 51 meter/seconde (m/sec) en daarmee voor ons laboratorium vertraagd. Bij de n ulnaris vielen 19 patiënten ($19/37 = 51\%$) onder de normaalwaarde van 51 m/sec. In de n peroneus waren bij 25 patiënten ($25/37 = 68\%$) de geleidingssnelheden onder de normaalwaarde van 41 m/sec.. In de n tibialis waren bij 27 patiënten ($27/36 = 75\%$) de geleidingssnelheden nog verlaagd (minder dan 41 m/sec.). Het komt vaker voor dat in een nieuw gemyeliniseerde zenuw de geleidingssnelheden enigszins vertraagd zijn. Dit is een natuurlijk gevolg van het remyelinisatieproces. Wanneer gedemyeliniseerde vezels genezen dan is de nieuw gevormde myelineschede namelijk dunner en zijn de internodale afstanden korter. Hierdoor wordt de geleidingssnelheid in de zenuw geringer. Wij hebben daarom een „grijze zone” gepostuleerd waarin de geleidingsvertragingen als „licht afwijkend” werden gekwalificeerd. De overige abnormale geleidingstijden waren „ernstig afwijkend”. In deze grijze zone vielen de geleidingssnelheden van n medianus en n ulnaris tussen de 41 en 50 m/sec. en van de n peroneus en n tibialis tussen de 35 en 40 m/sec. (Tabel 20.1). Aan de armzenuwen was het grootste deel van de geleidingssnelheden normaal of lag in de grijze zone; hier was bij 16% van de patiënten ($6/37 = 16\%$) de geleidingssnelheid van de n medianus en bij 14% ($5/37 = 14\%$) die van de n ulnaris ernstig gestoord. Aan de benen waren meer ernstige afwijkingen aanwezig: n peroneus 43% ($16/37 = 43\%$) en n tibialis 42% ($15/36 = 42\%$). Zevenentwintig patiënten hadden bij de eindcontrole een normale kracht in de armen en 18 hadden normale kracht in de beenspieren. Bij 4 van hen was in de armen en bij 2 in de benen de geleidingssnelheid nog ernstig vertraagd.

ZENUW	GELEIDINGSSNELHEID IN M/SEC						
	<20	21-30	31-34	35-40	41-50	51-60	>60
N medianus (n = 37)		2	1	3	9	19	3
N ulnaris (n = 37)		2		3	14	11	7
N peroneus (n = 37)	9 *	4	3	9	12		
N tibialis (n = 36)	6 *	4	5	12	8	1	

Tabel 20.1

Zenuwgeleidingssnelheid van 4 zenuwen (36 of 37 patienten).

* Allen onmeetbaar.

Uit de literatuur is bekend dat zenuwen die langs een „knelpunt” lopen, moeilijker genezen. Wij hebben daarom de geleiding van de n ulnaris over de sulcus ulnaris onderzocht. Bij 62% van de patienten (23/37 = 62%) was deze minder dan 47m/sec. en daarmee abnormaal; 10 van deze geleidingssnelheden (10/37 = 27%) vielen buiten de „grijze zone” van 41 - 47 m/sec.. Bij de helft van deze 10 was de geleiding over de sulcus en in het distale zenuwdeel gelijkelijk vertraagd; bij de andere helft was de vertraging over de sulcus meer uitgesproken dan distaal. Bij deze 10 patienten bestond een ernstige neurogene laesie in het EMG van de m abductor digiti V.

De distale motore latentie van de n medianus was bij 17 patienten (17/37 = 46%) en van de n ulnaris bij 28 patienten (28/37 = 76%) ten tijde van de nacontrole nog vertraagd. In ongeveer een derde deel van deze gevallen was de zenuwgeleidingssnelheid in de rest van de zenuw normaal.

De sensibele response, gemeten in de n medianus, had bij 22 patienten (22/31 = 71%) een te lage amplitudo terwijl de sensibele geleidingssnelheid bij 17 patienten (17/31 = 55%) te traag was (meer dan 40 m/sec.).

De F- response in de n medianus was bij 10 patienten (10/35 = 29%) vertraagd (= meer dan 33 milliseconden). De latentie van de H-response, gemeten in de m soleus, was bij 18 patienten (18/37 = 49%) verlengd (= meer dan 35 milliseconden).

20.3 Het electromyogram (EMG).

Acht patienten hadden nog denervatieverschijnselen in het EMG. Bij 5 van deze waren de denervatiepotentialen in meer dan een spier te vinden, met name in de m gastrocnemius en de m tibialis anterior.

Het EMG van de m gastrocnemius was bij 72% van de patienten (26/36 = 72%) gestoord, van de m tibialis anterior bij 89% (33/37 = 89%) en van de m extensor hallucis longus bij 94% (32/34 = 94%). In de armen was het EMG van de m biceps brachii bij de helft van de patienten gestoord en in de m abduc-

tor digiti V bij 92% ($34/37 = 92\%$). De EMG-afwijkingen werden verdeeld in geringe stoornissen (lichte neurogene laesie met aanspanningspatroon niet slechter dan gemengd/arm-gemengd) en duidelijke stoornissen (ernstige neurogene laesie of lichte neurogene laesie met arm-gemengd of slechter aanspanningspatroon) (Tabel 20.2). Er was geen enkele patient waar alle spieren normaal waren. Bij 33 van de 37 patienten vertoonde ten minste een spier een ernstige stoornis. Zevenentwintig patienten hadden bij de eindcontrole geen paresen meer aan de armen; 12 van hen hadden nog geringe en 7 nog duidelijke EMG stoornissen. Er waren 18 patienten die aan de benen geen verlammingen meer hadden; bij 5 van hen werden geringe en bij 9 duidelijke EMG stoornissen gevonden.

SPIER		EMG AFWIJKINGEN		
		GEEN	GERING	DUIDELIJK
M biceps	(n = 36)	18	15	3
M abductor dig. V	(n = 37)	3	15	19
M gastrocnemius	(n = 36)	10	9	17
M tibialis anterior	(n = 37)	4	9	24
M extensor hall. longus	(n = 34)	2	7	25

Tabel 20.2

Electromyogram van 5 spieren (34, 36 of 37 patienten).

20.4 Samenvatting.

De geleidingssnelheden van de armzenuwen waren bij onze patienten ten tijde van de nacontrole voor het grootste deel normaal of „licht afwijkend”. In de benen waren bij ruim 40% van de patienten nog uitgesproken geleidingsvertragingen aanwezig. Zeventwintig procent van de patienten had een ernstige geleidingsvertraging over de sulcus ulnaris. De distale motore latenties van de n medianus en n ulnaris waren bij 46%, respectievelijk 76% van de patienten nog vertraagd. EMG afwijkingen in de benen kwamen bij 70% (m gastrocnemius) tot 90% (m tibialis anterior) van de patienten voor. Aan de armen had de helft van de patienten een afwijkend EMG in de m biceps brachii en weer ruim 90% een afwijkend EMG in de m abductor digiti V. Er was geen enkele patient waar alle spieren electromyografisch normaal waren.

HOOFDSTUK 21 DE MAATSCHAPPELIJKE CONSEQUENTIES.

21.1 De subjectieve motorische belemmeringen.

21.1.1 Inleiding.

De motorische uitvalsverschijnselen die een patient heeft kunnen bepalend zijn voor zijn maatschappelijk functioneren. Onze patienten werden verdeeld in een aantal subgroepen waarbij vooral gelet werd op de hinder die ze van hun resterende paresen ondervonden. Deze subgroepen liepen niet helemaal parallel met de in het vorige hoofdstuk beschreven resterende verlammingen, gemeten volgens de MRC schaal. Patienten met ernstige verlammingen in de benen ondervonden daarvan doorgaans hinder maar er waren uitzonderingen. Een voorbeeld is de patient met een dubbelzijdige parese van de intrinsieke voetspieren met atrofie en secundair holvoeten die hiervan geen enkele last had, zelfs nooit iets had gemerkt, en die werkte in een overheidsfunctie waarbij hij veel staand en lopend werk moest verrichten.

Vier catagorieen konden worden onderscheiden:

- Catagorie 1: geen klachten over motorische stoornissen. In deze groep vielen de patienten die geen enkele afwijking hadden bij onderzoek evenals de patienten die wel afwijkingen bleken te hebben welke ze echter nooit hadden opgemerkt.
- Catagorie 2: dit waren de patienten die hun restverschijnselen wel hadden opgemerkt maar er geen hinder van ondervonden.
- Catagorie 3: in deze groep vielen de patienten die hun restverschijnselen als licht hinderlijk ervoeren maar daar toch wel grotendeels hun gang mee konden gaan.
- Catagorie 4: die patienten die in dagelijks leven en werk duidelijk gehinderd werden door hun restverschijnselen.

21.1.2 Resultaat.

Drie en veertig patienten werden ter controle teruggezien en neurologisch onderzocht. Van hen hadden 15 in het geheel geen afwijkingen. Vijf patienten hadden geringe verlammingen die ze zelf niet hadden opgemerkt. Vijf patienten hadden gemerkt dat een of enkele spiergroepen iets minder krachtig waren geworden zonder dat ze daarvan last ondervonden. Tien patienten hadden nog lichte verlamningsverschijnselen die hen wel eens hinderden en 8 hadden ernstige motorische restverschijnselen waarvan ze duidelijk hinder ondervonden (Tabel 21.1).

Tien patienten waren in de periode na hun ontslag overleden. Vier patienten wilden niet voor een poliklinische controle komen maar zonden het enquête-

MOTORISCHE STOORNISSEN (subjectief)	POLIKLINISCHE GROEP (n = 43)	ENQUETE GROEP (n = 14)	TOTAAL (n = 57)
Geen hinder			
- geheel genezen	15 (35%)	6 (43%)	26 (46%)
- niets gemerkt	5 (12%)		
Gemerkt, geen last	5 (12%)	2 (14%)	7 (12%)
Licht hinderlijk	10 (23%)	3 (21%)	13 (23%)
Ernstig hinderlijk	8 (19%)	3 (21%)	11 (19%)

Tabel 21.1

Subjectieve motorische belemmeringen (57 patienten).

formulier wel terug. Via oude medische gegevens, gesprekken met de familie en aanvullende interviews werd van deze 14 patienten een schatting van de resterende verlammingen gemaakt (Hoofdstuk 18). Zes van genoemde 14 patienten hadden niet gemerkt of ze nog verlammingen hadden; 2 hadden die wel maar ondervonden er geen hinder van. Drie patienten hadden licht hinderlijke motorische restverschijnselen en 3 hadden nog ernstige verlammingen (Tabel 21.1).

De percentages van de afwijkingen in de poliklinische groep en in de enquêtegroep verschilden niets. Deze twee groepen werden daarom als een geheel beschouwd (Tabel 21.1). Dan blijkt het volgende:

- 46% (26/57) van de patienten was geheel genezen of had geringe motorische stoornissen die ze zelf niet hadden opgemerkt.
- 12% (7/57) had motorische restverschijnselen die ze wel opmerkten maar waarvan ze geen hinder hadden.
- 23% (13/57) had hinder van zijn restverschijnselen maar kon daarmee toch wel grotendeels zijn dagelijkse gang gaan.
- 19% (11/57) had veel last van de restverschijnselen, zowel thuis als op het werk. In deze groep vielen alle patienten die nog hulpmiddelen bij het lopen nodig hadden, zoals een stok, beenbeugels of peroneusveren. Twee patienten waren rolstoelgebonden en verbleven in een verpleeghuis (2/57 = 4%).

Tussen de ernst van de bij het neurologisch onderzoek gevonden afwijkingen en de hinder die de patient daarvan ondervond bestond een duidelijke relatie (Tabel 21.2). Vijf patienten hadden wat minder last dan op grond van de verschijnselen verwacht mocht worden en 8 juist iets meer.

SUBJECTIEVE GEVOELEN (43 patienten)	OBJECTIEVE AFWIJINGEN			
	GEEN	MINIEM	MATIG	ERNSTIG
Normaal, niets gemerkt	15	4	1	
Gemerkt, geen last		5		
Lichte hinder		6	4	
Erge hinder			2	6

Tabel 21.2

Vergelijking van de objectieve afwijkingen met de hinder die de patient daarvan ondervond (43 patienten).

21.2 Het dagelijks bestaan.

Twaalf patienten ($12/57 = 21\%$) bleken nadat ze in de eindtoestand waren gekomen thuis niet zo goed meer te functioneren als voor ze ziek werden. De reden was steeds de motorische handicap. Dit betrof vooral patienten met ernstige restverschijnselen. Vijftien van de 24 patienten met hinderlijke motorische restverschijnselen klaagde over snelle vermoeibaarheid na lichte inspanning. Geen van hen bleek iets te doen aan lichamelijke oefening (bijvoorbeeld aangepaste sport, zwemmen). Wij kregen de indruk dat bij hen (en bij 2 patienten met dezelfde klacht maar zonder restverschijnselen) een gebrek aan lichamelijke conditie een rol speelde. Een en twintig patienten ($21/57 = 37\%$) konden hun lichamelijke ontspanning niet goed meer beoefenen na hun ziekte. Vijftien van hen hadden moeite met lang wandelen of tuinieren, zes konden hun oorspronkelijke sport (volleybal, tafeltennis, badminton, gymnastiek) niet meer beoefenen. Zwemmen gaf nooit problemen. Drie en dertig patienten ondervonden subjectief geen motorische hinder; enkelen van hen klaagden toch dat ze niet geheel genezen waren. Zij hadden allemaal sensibele stoornissen, vooral voor de vitale kwaliteiten. Slechts een patient zonder motorische uitval had moeite met zijn hobby: hij kon door een stoornis in de sensibele geen fijn mechanisch knutselwerk meer doen.

21.3 Werk en invaliditeit.

Een en dertig patienten hadden geen motorische restverschijnselen of ondervonden daar geen hinder van. Zij gingen allemaal weer aan hun werk. Twee oudere patienten die (bijna) geen motorische restverschijnselen hadden kwamen toch niet weer (volledig) aan het werk. Beide liepen, toen ze eenmaal hersteld waren, tegen de pensioengerechtigde leeftijd en werden door de keurende instanties niet meer geschikt bevonden. Dertien patienten hadden licht hinderlijke motorische restverschijnselen. De helft van hen hervatte zijn oorspronkelijke werkzaamheden volledig. De anderen kregen eenvoudiger werk

wat lichtere eisen met zich meebracht of hervatten hun werk slechts gedeeltelijk. Tussen deze 2 groepen bleek weinig verschil te bestaan in leeftijd en in de zwaarte van de werkzaamheden. Het enige verschil was dat in de groep die weer aan het werk ging meer huisvrouwen voorkwamen. Dit kan veroorzaakt worden doordat dit een flexibeler beroep is waarin een patient met restverschijnselen zich vaak gemakkelijker kan aanpassen. Zes van de elf patienten met duidelijk hinderlijke restverschijnselen hervatten hun werk niet en 5 kregen eenvoudiger werk waarin lagere eisen werden gesteld. Tussen deze groepen bestond geen verschil in leeftijd, geslacht, beroepszwaarte en beroepsniveau. Al met al hervatten 38 patienten ($38/57 = 66\%$) hun oorspronkelijke werk volledig terwijl 12 patienten ($12/57 = 21\%$) gedeeltelijk werk of eenvoudiger werk kregen. Zeven patienten ($7/57 = 12\%$) kwamen geheel niet weer terug in het arbeidsproces (Tabel 21.3).

SUBJECTIEVE GEVOELEN (57 patienten)	WERK HERVAT		
	JA	LAGERE EISEN	NEEN
Normaal, niets gemerkt	25	1	
Gemerkt, geen last	6		1
Lichte hinder	7	6	
Erge hinder		5	6

Tabel 21.3

Vergelijking subjectieve restverschijnselen en werkhervatting (57 patienten).

De officiële wettelijke invaliditeit liep niet altijd parallel met de werkhervatting. Zo kunnen huisvrouwen niet invalide worden verklaard terwijl ook voor patienten onder of boven de arbeidsleeftijd (scholier, gepensioneerde) geen invaliditeitspercentages bestaan. Het waren met name de huisvrouwen die, ook al waren er motorische restverschijnselen, hun werk volledig hervatten zonder dat een invaliditeit was vastgesteld. Buitenshuis werkende mannen en vrouwen met lichte of ernstige restverschijnselen kregen meestal een invaliditeitsverklaring. In totaal bleken 16 patienten ($16/57 = 28\%$) wettelijk invalide verklaard te zijn met percentages die wisselden tussen de 15 en 100%. Hoe deze verklaring tot stand kwam en welke criteria werden gehanteerd, is niet duidelijk. De beslissing werd meestal na langere tijd genomen wanneer de patient niet meer onder controle was.

21.4 Samenvatting.

Acht en vijftig procent van de patienten had geen motorische restverschijnselen of zodanig geringe stoornissen dat ze daar geen hinder van ondervonden.

Van het overblijvende deel had ongeveer de helft geringe en de andere helft duidelijke hinder van de resterende paresen. Deze patienten functioneerden in de thuissituatie niet goed, kwamen niet weer aan de slag in hun sport of hobby en waren snel vermoeibaar. In de patientengroep met licht hinderlijke restverschijnselen kreeg de helft eenvoudiger of gedeeltelijk werk; de andere helft hervatte het werk zonder problemen. De patienten met ernstige motorische restverschijnselen hervatten hun werk geheel niet of slechts gedeeltelijk. Meer dan een kwart van de hele patientengroep werd uiteindelijk - geheel of gedeeltelijk - wettelijk invalide verklaard.

HOOFDSTUK 22 DE ONDERLINGE RELATIES VAN DE SYMPTOMEN.

22.1 De onderlinge relaties in de acute fase van de ziekte.

De ernst van de ziekte in de acute fase wordt grotendeels bepaald door de uitgebreidheid van de verlammingen en door de tijdsduur welke de patient zo ernstig verlamd is. Bij het nagaan van de onderlinge relaties werd daarom vooral uitgegaan van deze twee parameters. Bij de bepaling van de ernst van de verlamming op het dieptepunt van de ziekte werden naast de paresen van romp en extremiteiten ook de paresen van de hersenzenuwen meegeteld, met name van oogbewegings- en gelaatsspieren.

Het verband tussen de symptomen werd statistisch onderzocht met behulp van correlatiecoëfficiënten (Hoofdstuk 18).

22.1.1 De verhouding tussen de duur van de ziektestadia.

De duur van de periode van de voorafgaande infectie tot het eerste symptoom had geen enkel verband met de duur van de neergangsfase, plateau of herstelfase. De duur van de neergangsfase hield wel een duidelijk verband met de duur van de plateaufase en met de duur van de herstelfase. Ook de duur van het plateau hing samen met de duur van de herstelfase (Tabel 22.1).

FASE	NEERGANG	PLATEAU	HERSTEL
Duur voorinfectie tot 1 ^e symptoom	ns	ns	ns
Duur neergangsfase		$p < 0.05$	$p < 0.01$
Duur plateaufase			$p < 0.01$

Tabel 22.1

De onderlinge relaties van de verschillende fasen van het ziektebeeld.

ns = niet significant.

22.1.2 Uitgaande van de ernst van de verlamming.

Hoe ernstiger de parese in het plateau was, hoe langer het plateau duurde en hoe langer het herstel duurde. Patientten met een zeer ernstige parese waren bij ontslag nog meer dan gemiddeld verlamd en hadden meer afwezige reflexen. De ernst van de verlamming hing samen met het aanwezig zijn van vitale en gnostische sensibiliteitsstoornissen, zowel in de neergangs- als in de plateau- als in de herstelfase. Ook was er een relatie met het aanwezig zijn van stoornissen in de autonome functies, met name hypertensie, tachycardie en bradycardie. Zeer ernstig verlamde patientten hadden meer ST-T afwijkingen in hun ECG's. Patientten zonder voorafgaande infectie waren ernstiger ver-

lamd dan zij die wel een infectie hadden doorgemaakt. Er was een duidelijk verband met de hoogte van het liquoreiwit in de plateaufase wat nog doorwerkte in de herstelfase. Hoe ernstiger de parese was hoe meer complicaties optraden tijdens het verloop van de ziekte. De meest ernstig verlamde patiënten hadden meer motorische en sensibele restverschijnselen en hervatten minder vaak hun werkzaamheden (Tabel 22.2).

	ERNST PARESE PLATEAU	DUUR PLATEAU	ERNST MOTORE RENTANT
Geslacht	ns	p<0.01	ns
Leeftijd	ns	ns	ns
Vroegere ziekten	ns	ns	ns
Seizoen van ziek worden	ns	ns	ns
Voorafgaande infectie	p<0.05*	ns	p<0.05*
Meningeale prikkeling bij opname	ns	ns	ns
Organisch psychosyndroom acute fase	ns	ns	ns
Duur voorinfect - 1e symptoom	ns	ns	ns
Duur neergangsfase	ns	p<0.05	ns
Duur plateau	p<0.05	—	p<0.01
Duur herstelfase	p<0.01	p<0.01	p<0.01
Totale ziekte duur	p<0.01	p<0.01	p<0.01
Ernst parese bij			
opname	ns	ns	p<0.05
plateau	—	p<0.05	p<0.05
ontslag	p<0.01	ns	p<0.01
Afwezige reflexen bij			
opname	ns	ns	ns
ontslag	p<0.05	p<0.05	p<0.05
Vitaal sensibele uitval			
neergangsfase	p<0.05	ns	ns
plateau	p<0.05	ns	ns
herstelfase	p<0.01	ns	ns
Gnostische uitval			
neergangsfase	p<0.05	ns	ns
plateau	ns	ns	ns
herstelfase	p<0.01	ns	ns
Autonome stoornissen			
- hypertensie	p<0.05	p<0.05	ns
- hypotensie	ns	ns	ns
- tachycardie	p<0.05	ns	ns
- bradycardie	p<0.05	ns	ns
- mictiestoornis	ns	ns	ns

Liquor celgehalte	ns	ns	ns
Liquor eiwitverhoging			
neergang 1	ns	ns	ns
neergang 2	ns	ns	ns
plateau	p<0.01	p<0.01	ns
herstelfase	p<0.05	ns	ns
Leverfunctiestoornissen acute fase	ns	ns	ns
Atypische lymfo's in differentiatie	ns	ns	ns
ECG afwijkingen in acute fase	p<0.05	ns	ns
Aantal complicaties tijdens opname	p<0.05	p<0.05	ns
Overleden tijdens opname	ns	ns	—
Motorische restverschijnselen	p<0.05	p<0.01	—
Vitaal sensibele restverschijnselen	p<0.01	p<0.05	p<0.01
Gnostische restverschijnselen	p<0.01	p<0.05	p<0.01
Reflexafwijkingen bij eindcontrole	ns	ns	p<0.01
EMG afwijkingen bij eindcontrole	ns	p<0.05	p<0.01
Motor. geleidingsvertraging eind	ns	ns	p<0.05
Amplitudo sensibele response eind	ns	p<0.05	ns
Werk niet hervat	p<0.01	p<0.01	p<0.01

Tabel 22.2

Correlaties tussen de verschillende symptomen. ns = niet significant.

* Negatieve correlatie.

22.1.3 Uitgaande van de duur van het plateau.

De plateauduur hield, zoals gezegd, verband met de duur van de neergangsfase en de duur van de herstelfase en eveneens met de ernst van de verlammingen op het dieptepunt. Er was geen verband tussen de plateauduur en de ernst van de parese bij ontslag hoewel een lange plateauduur wel samenhang met meer afwezige reflexen bij ontslag. Ook het verband met het optreden van autonome stoornissen was niet zo duidelijk, alleen met het aanwezig zijn van hypertensie. Hoe langer het plateau duurde, hoe hoger het liquoreiwitgehalte tijdens de plateaufase was. Patientten met een lang plateau hadden meer blijvende restverschijnselen en hervatten minder vaak het werk. Ook was er een verband tussen de hoeveelheid complicaties die de patientten hadden en de plateauduur. Een merkwaardige relatie bestond tussen de plateauduur en het geslacht: bij mannen duurde het plateau langer dan bij vrouwen; deze relatie bestond niet met de andere stadia van de ziekte, noch met de totale ziekteduur (Tabel 22.2). Een verklaring hiervoor konden wij niet vinden.

22.1.4 Relaties die niet konden worden aangetoond.

Er was geen verband tussen de duur van het plateau en de ernst van de parese

op het dieptepunt en de leeftijd van de patient, het geslacht (behalve dat mannen een langer plateau hadden), het seizoen van ziek worden en eerder door-gemaakte ziekten. Er bestond geen relatie met het hebben van een vooraf-gaande infectie, de tijdsduur van de voorafgaande infectie tot het eerste symp-toom, de aard van het eerste symptoom (sensibel of motorisch) of het aanwe-zig zijn van meningeale prikkeling in het begin van de ziekte. De duur van de neergangsperiode hing niet samen met de ernst van de verlamming op het dieptepunt maar wel met de plateauduur. De ernst van de verlamming bij ont-slag hing wel samen met de ernst van de verlamming in het plateau maar niet met de duur van het plateau. Er was geen relatie tussen de ernst van de parese, de plateauduur en het optreden van paraesthesieën; de ernst van de parese correleerde echter wel met de hoeveelheid vitale en gnostische sensibiliteits-stoornissen in de neergangs-, plateau- en herstelfase. Het celgehalte van de li-quor en het liquoreiwitgehalte in de neergangsfase hielden geen verband met de ernst en duur van de paresen in het plateau. Ook het aanwezig zijn van le-verfunctiestoornissen of atypische lymfocyten in het bloed hield hiermee geen verband. Evenmin was er verband tussen de ernst van de verlamming, de pla-teauduur en een eventueel overlijden tijdens de opname (Tabel 22.2).

22.2 De onderlinge relaties bij de eindtoestand.

Er was een duidelijk verband tussen het aanwezig zijn van motorische restver-schijnselen, het voorkomen van sensibiliteitsstoornissen (zowel in de zin van paraesthesieën als van vitale of gnostische uitval) en het afwezig zijn van een of meer peesreflexen bij de nacontrole. Ook was er een relatie tussen de ernst van de motorische restverschijnselen en het aanwezig zijn van EMG afwijkin-gen en geleidingsvertragingen in de zenuwen ten tijde van de nacontrole. De motorische resttoestand correleerde met het niet meer hervatten van de werk-zamheden (Tabel 22.2).

22.3 Samenvatting.

Hoe langer de neergangsfase was, des te langer duurden het plateau en de her-stelfase. Hoe ernstiger de verlamming op het dieptepunt was, hoe langer pla-teau en herstelfase duurden en hoe meer andere (sensibele, autonome) uit-valsverschijnselen er waren in neergang, plateau en herstelfase. Bovendien hing de ernst van de verlamming samen met de totale ziekteduur en met de hoeveelheid restverschijnselen (inclusief de werkhervatting). Er was een rela-tie tussen de ernst van de verlamming op het dieptepunt en de hoogte van het liquoreiwitgehalte in plateau en herstelfase. Wanneer werd uitgegaan van de duur van het plateau (in plaats van de ernst van de paresen) dan waren de bo-

vengeenoemde relaties eveneens aanwezig. Er bestond een duidelijk verband tussen het aanwezig zijn van motorische verschijnselen ten tijde van de nacontrole en het voorkomen van andere restverschijnselen, zowel van de kant van de reflexen als in de sensibiliteit als in de neurofysiologische parameters.

DEEL IV DE RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK.

Waarin de resultaten van het eigen onderzoek worden besproken aan de hand van de literatuur en waarin een aantal conclusies wordt geformuleerd.

HOOFDSTUK 23 DE VERSCHIJNSELEN IN DE ACUTE FASE.

23.1 De klinische verschijnselen.

In de Hoofdstukken 5 tot en met 15 zijn de klinische gegevens van onze 63 Guillain-Barré patiënten beschreven en vergeleken met de literatuur uit de laatste decennia over dit onderwerp.

De samenstelling van onze groep was niet afwijkend van wat in de literatuur wordt vermeld wat betreft leeftijd, geslacht, seizoengebondenheid en doorge maakte vroegere ziekten. De hoeveelheid patiënten per jaar wisselde enigszins en vertoonde een golfbeweging met om de 7 jaar een dal. De hoeveelheid Guillain-Barré patiënten die in Noord-Nederland respiratoir insufficiënt wordt is volgens schatting iets geringer dan elders wordt gezien (12% tegen 20%); dit zou een selectiegevolg kunnen zijn. Opvallend was dat het de huisartsen vaak moeite kostte de ernst van deze acute perifere verlamming tijdig te onderkennen.

De eerste verschijnselen bij onze patiënten weken niet af van de literatuur: in ruim de helft van de gevallen was er een voorafgaande infectie, bestond er vaak spierpijn en meningeale prikkeling vroeg in de ziekte, waren bij de helft van de patiënten paraesthesieën het eerste polyneuritis symptoom (en bij een kwart verlammingen, zowel proximaal als distaal) en hadden de paresen veelal een opstijgend verloop.

De motorische stoornissen verliepen conform de gegevens uit de literatuur: de neergangsfase duurde 12,3 dagen (mediaan 11), het plateau 11,9 dagen (mediaan 9) en de herstelfase 567,7 dagen (mediaan 474). Dit laatste is langer dan elders wordt vermeld, waarschijnlijk een gevolg van het feit dat onze serie uitsluitend ernstig verlamde patiënten bevat. Ook de duur van het gehele ziektebeeld (592,8 dagen, mediaan 500) en de duur van de opnameperiode (161 dagen) waren in overeenstemming met wat is beschreven voor ernstige patiënten. De beademingsduur was met 31 dagen zoals in de literatuur wordt vermeld al duurde bij ons de ontwenningsperiode langer (gevolg van een bewust voorzichtig ontwennen). De beademingsduur bij oudere patiënten was, zoals elders is gevonden, gemiddeld een week langer dan bij jongeren. In ons materiaal lijkt de duur van de ziekte de laatste jaren langer te worden; een verklaring zou kunnen liggen in een veranderd verwijzingspatroon naar het Beademingscentrum. Ruim 50% van de patiënten had op het moment van het plateau een volledige verlamming van romp en extremiteiten; bij 8% was er bovendien een totale parese van de hersenzenuwen. Ataxie werd bij 10% van onze patiënten gezien, zoals in de literatuur. Het reflexpatroon was zoals verwacht: bij opname soms nog aanwezige reflexen, in de acute fase een algehele areflexie en bij ontslag in ruim 60% weer armreflexen met nog later terugkeer van de beenreflexen (met uitzondering van de APR).

De hersenzenuwen zijn bij ernstig verlamde patienten meestal in het proces betrokken (tot 90%); onze groep maakte daarop geen uitzondering. De n facialis en de nn glossopharyngeus/vagus waren het vaakste aangedaan.

De sensibiliteit was voor de gnostische kwaliteiten meestal meer gestoord dan voor de vitale; van onze groep had ruim 70% sensibiliteitsuitval (litteratuur tot 60%). Bijna al onze patienten hadden in het begin van de ziekte pijn, zoals bekend uit de litteratuur. Paraesthesieën kwamen in alle stadia van de ziekte voor.

Autonome functiestoornissen traden frequent op, zoals te verwachten was bij deze ernstige patienten. Hypertensie en tachycardie kwamen zelfs iets vaker voor dan elders is vermeld (respectievelijk bij 74 en 79% van de patienten tegen in de litteratuur 50 a 60%), mogelijk omdat bij ons de grenzen van normaal nauwer waren gesteld.

Al onze patienten werden *beademd* waarbij opviel dat de respiratoire insufficiëntie verrassend snel kon optreden (30% van de patienten was bij binnenkomst dyspnoisch). De beademing geschiedde in het begin van de ziekte met volumeconstante, daarna met drukgestuurde apparatuur.

De voornaamste complicaties tijdens de beademingsperiode waren, zoals ook door anderen is gevonden, luchtweg- en urineweginfecties terwijl ook de tracheotomie nogal eens problemen gaf. De mortaliteit tijdens de opname was in onze groep 8%, betrekkelijk laag in vergelijking met de meeste series.

Het hulponderzoek gaf geen nieuwe informatie vergeleken met de litteratuur: atypische lymfo's in het perifere bloed en gestoorde leverfuncties zijn elders beschreven evenals de ST-T afwijkingen in het ECG. Bijna al onze patienten hadden een „dissociation albumino-cytologique” in de liquor, met een gemiddeld eiwitgehalte van 1,5 gr/L, maximum in de 2e tot 4e week van de ziekte, zoals in de meeste series.

Bovenstaande opsomming laat zien dat de ziekteverschijnselen, de ziekteduur en de bevindingen bij het hulponderzoek in onze groep patienten niet wezenlijk verschilden van wat in de litteratuur is vermeld. Wanneer er al sprake was van afwijkingen dan betrof dit slechts ondergeschikte details.

CONCLUSIE I

Uit de litteratuur blijkt dat het syndroom van Guillain-Barré over de gehele wereld voorkomt en overal een gelijkvormig beeld heeft. Van IJsland tot Zuid Afrika, van Amerika tot Australië is het ziektebeeld identiek. De hier beschreven patientengroep vormt daarop geen uitzondering.

23.2 De onderlinge relaties van de symptomen.

Veel onderzoekers hebben geprobeerd om een verband te vinden tussen de

verschillende klinische symptomen in de acute fase van de ziekte of om een verband te leggen tussen de klinische verschijnselen en de uitslagen van het hulponderzoek.

Andersson meent dat de patientengroep met een voorafgaande infectie eerder op het dieptepunt is en eerder begint te herstellen dan de groep zonder voorafgaande infectie (30). In onze groep raakten de patienten met een voorafgaande infectie minder ernstig paretisch dan die daarzonder. Raphael vindt dergelijke relaties echter niet (381).

Patienten met ernstige verlamningsverschijnselen hebben een langere plateauduur dan patienten die licht verlamd zijn (30, 381). Bij deze ernstig paretische patienten komen ook meer verschijnselen voor van de kant van de hersenzenuwen en meer dysfuncties van het autonome systeem (Hoofdstuk 9.1, Hoofdstuk 11.1). De samenhang tussen de ernst van de verlamming op het dieptepunt van de ziekte en de duur van het plateau (en van de herstelfase) kon in ons materiaal worden bevestigd. Bovendien werd de relatie bevestigd dat bij een ernstige verlamming meer autonome stoornissen voorkomen. Eenzelfde relatie was er met de stoornissen in de sensibiliteit welke zich al aftekende in de neergangsfase en bleef bestaan in de herstelfase.

Een onderlinge relatie tussen de verschillende stadia van de ziekte zou volgens de literatuur niet bestaan (92,438). In ons materiaal bestond echter een duidelijk verband tussen de duur van de verschillende stadia onderling: hoe langer de neergang, hoe langer het plateau, hoe langer de herstelfase en hoe langer de totale ziekteduur (Tabel 22.1).

Raphael vond een samenhang tussen de hoeveelheid autonome stoornissen en de ernst van de gnostisch sensibele stoornissen in de acute fase (381). Wij kunnen dit niet bevestigen.

De meningeale prikkeling die de patienten soms hebben in de acute fase van de ziekte is waarschijnlijk een maat voor de ernst van de wortelirritatie. Deze wortelprikkeling gaat weer samen met een verhoogd liquoreiwitgehalte. Inderdaad bestond (alleen in de neergangsfase) in onze groep een relatie tussen het aanwezig zijn van meningeale prikkeling en de hoogte van het liquoreiwitgehalte ($p < 0.01$).

Volgens de literatuur zou geen verband bestaan tussen de hoogte van het liquoreiwitgehalte en de rest van de verschijnselen in de acute fase (255, 300, 355), met name niet met de ernst van de verschijnselen (315, 490). Slechts een auteur vindt dat een laag liquoreiwitgehalte bij de eerste lumbaalpunctie samengaat met een tetraparalyse (381). Hier is tegen in te brengen dat in zijn tetraparetische patientengroep de eerste lumbaalpunctie al werd gedaan na gemiddeld 3,5 dag terwijl ze bij zijn andere patienten pas na 1 week gebeurde. Omdat het liquoreiwitgehalte meestal na 1 week begint te stijgen mag aan deze bevinding dus geen betekenis worden gehecht. In tegenstelling tot wat in de

litteratuur wordt vermeld vonden wij wel degelijk een verband tussen de ernst van de verlammingen en de hoogte van het liquoreiwitgehalte in plateau en herstelfase. Ook de duur van het plateau hing bij ons samen met de hoogte van het liquoreiwit. Aangezien de hoogte van het liquoreiwitgehalte een maat is voor de ernst van de wortelaantasting zou dit kunnen betekenen dat bij ernstig verlamde patienten de wortels het meest zijn aangedaan. Hiertegen pleit weer dat er geen verband was tussen de ernst van de parese en het aanwezig zijn van meningeale prikkeling (ook een uiting van wortelirritatie).

De duidelijke relatie die bestond tussen de ernst en de duur van de verlammingen en de hoeveelheid medische complicaties die de patienten ondervonden, is niet verbazingwekkend.

Een patient die gedurende het plateau zeer ernstig paretisch was geweest, was ook bij het ontslag nog meer dan gemiddeld verlamd en had meerdere afwezige reflexen. Ook waren bij deze patienten in de herstelfase nog veel sensibele stoornissen aanwezig.

Uit bovenstaande uiteenzetting blijkt dat de in de litteratuur gevonden relaties grotendeels ook in ons materiaal terug te vinden zijn. Bij onze patienten bestond echter, in tegenstelling met de litteratuur, een duidelijk verband tussen de verschillende stadia van de ziekte. Bovendien bleek bij ons de hoogte van het liquoreiwitgehalte samen te hangen met de ernst en de duur van de verlamming op het dieptepunt van de ziekte.

CONCLUSIE II:

De ernst van het ziektebeeld in de acute fase hangt samen met de ernst van de verlamming op het dieptepunt van de ziekte en met de duur van die verlamming. Hoe ernstiger onze patienten verlamd waren, hoe meer systemen waren aangedaan (sensibiliteit, autonome systeem) en hoe langer het plateau duurde. Dit is in overeenkomst met wat in de litteratuur wordt vermeld. Een langdurig plateau ging samen met een lange duur van de andere stadia van de ziekte. De hoogte van het liquoreiwitgehalte in de plateaufase hield in onze groep verband met de ernst van de verlamming en met de duur van het plateau.

Door middel van een factoranalyse werd onderzocht of bepaalde groepen verschijnselen uit de beginfase samenhangen. Het bleek dat een drietal symptomengroepen was te onderscheiden:

1. Het motorische cluster. Dit bevatte de ernst van de verlamming op het dieptepunt, de duur van de neergangsfase en de duur van de plateaufase. Hiermee hing samen een verhoging van het liquoreiwitgehalte tijdens het plateau. Bovendien kwamen in deze groep veel autonome stoornissen voor. Deze patienten hadden in het algemeen geen voorafgaande infectie doorgemaakt. Al deze relaties waren reeds gevonden met de correlatiecoëfficiënten.

2. Het sensibele cluster. Hierin waren de sensibele verschijnselen verenigd, namelijk de vitaal sensibele uitval in neergang en plateau en de gnostische stoornissen in neergangs- en plateaufase. Ook deze samenhang was al bekend uit de correlatiecoëfficiënten.

3. Het meningisme/liquorcluster. Dit bestond uit meningeale prikkeling op het moment van opname en een hoog liquoreiwitgehalte in de neergangsfase. Deze verschijnselen gingen samen met een leeftijd jonger dan gemiddeld, slechts geringe paresen bij opname en een lange duur tussen de voorafgaande infectie en het eerste symptoom. De samenhang tussen meningisme en liquor-eiwitgehalte is begrijpelijk: beide zijn uiting van een wortelirritatie. De jeugdige leeftijd en de nog maar lichte paresen op het moment van opname kunnen misschien verklaard worden doordat kinderen sneller zullen worden ingestuurd dan volwassenen. Waarom deze twee gegevens samenhangen, en waarom in deze groep een lange duur bestaat tussen voorafgaande infectie en eerste symptoom, is niet duidelijk.

CONCLUSIE III

In de acute fase van de ziekte waren een aantal symptomencusters te onderscheiden. Het motorische cluster omvatte voornamelijk de motorische en autonome verschijnselen en de duur van de stadia. In het sensibele cluster waren de sensibele uitvalsverschijnselen verenigd. De derde subgroep bestond uit jeugdige patienten met meningeale prikkeling, een hoog liquoreiwitgehalte vroeg in de ziekte, nog geen ernstige verlamming bij opname en een lange duur tussen voorafgaande infectie en eerste symptoom. De oorzaak en betekenis van deze variant is onduidelijk.

HOOFDSTUK 24 DE RESTVERSCHIJSSELEN.

24.1 Inleiding.

In het verleden werd het syndroom van Guillain-Barré beschouwd als een goedaardig verlopende ziekte waarbij de patient practisch restloos zou herstellen (186, 189). Osler onderschrijft dit nog in 1960 („complete functional recovery without residua”) en verwerpt de diagnose Guillain-Barré bij alle patienten die niet geheel genezen (353). Het is in de loop der jaren echter wel duidelijk geworden dat een deel van de patienten op de lange termijn toch restverschijnselen houdt in de zin van motorische of sensibele stoornissen, soms gepaard met een areflexie.

De mate waarin restverschijnselen optreden wordt zeer wisselend opgegeven. In een aantal grote neurologische handboeken wordt een gunstige prognose benadrukt: „in 5% mild motor or reflex deficits” (1), „as a rule complete recovery without sequelae” (429). Hetzelfde kan in enkele overzichtsartikelen worden gevonden: „full recovery within six months” (412), „only a few patients are left with permanent weakness” (440), „l’existence de séquelles neurologiques définitives est tout à fait exceptionnelle” (92). Andere series melden daarentegen dat restverschijnselen optreden bij 30 tot 60% van de patienten (289, 346, 366, 381, 462), welke restverschijnselen in ongeveer een kwart van de gevallen zo ernstig zijn dat ze de patient duidelijk hinderen (171, 315, 491).

Voor deze verschillen in opvatting zijn een aantal redenen aan te voeren:

1. Lang niet alle auteurs verstaan onder „volledig herstel” hetzelfde. Sommigen boeken als volledig hersteld alleen die patienten die ze zelf onderzochten en die bij dit onderzoek geen neurologische afwijkingen meer vertoonden (30, 65, 136, 289, 315, 462). Anderen bedoelen met herstel een functioneel herstel, dit wil zeggen dat de patient functioneert zoals voor de ziekte, ook al zijn er motorische, sensibele of reflexafwijkingen (208, 255, 309, 490, 493).
2. De meeste auteurs menen dat een eindtoestand wordt bereikt tussen de een en de twee jaar na het uitbreken van de ziekte (1, 30, 61, 289, 309, 398, 440, 490). Raphael ziet bij het grootste deel van zijn patienten een eindtoestand binnen een jaar en slechts bij 20% een verdere verbetering in het tweede jaar (381). Een enkele keer wordt melding gemaakt van een langer durende herstelfase (92, 398, 490). Het is dus zaak om een follow up periode van 1, liever nog 2 jaar aan te houden, tenzij de patient eerder geheel genezen is (30, 136). Hieraan wordt in een aantal onderzoeken niet goed voldaan: Eisen verricht de laatste controle tussen de 10 en 50 weken hoewel een deel van zijn patienten dan nog genezende is (140). Anderen zien de patienten voor het laatst een maand tot een jaar na ontslag (310), een half tot 5 jaar na ontslag (315) of 6 maand na het begin van de ziekte (462). Het is bij deze auteurs niet goed dui-

delijk of de kortvervolgde patienten al genezen of in een eindtoestand gekomen waren. Loffel zag zijn patienten terug na 0,9 tot 12,3 jaar maar merkt op dat de meeste patienten met restverschijnselen pas meer dan 2 jaar na ontslag werden gecontroleerd (289). Sunderrajan vervolgde zijn patienten 1 tot 24 maanden na ontslag maar meent dat deze termijn eigenlijk te gering is (458). Er zijn dus series waarin de follow up periode zo kort is dat de resultaten met voorbehoud moeten worden gebruikt.

3. Ernstig verlamde patienten hebben een langere genezingsduur dan patienten die licht zijn aangedaan (30, 136, 366, 462, 493). Sunderrajan's voorlopige conclusie is dat van de beademde patienten 69% herstelde en van de niet beademde 81% (458). Dat de ernst van de verlamming de prognose beïnvloedt is ook te zien wanneer alleen de hoeveelheid beademde (= ernstig verlamde) patienten in acht wordt genomen: hoe minder patienten beademd, hoe meer genezen (Tabel 24.1). In de meeste series zijn in wisselende mate licht en zwaar verlamde patienten opgenomen, waardoor de resultaten slecht vergelijkbaar zijn.

AUTEUR		BEADEMDE PATIENTEN	GENEZEN PATIENTEN
Bak	(1985)	14%	85%
Loffel	(1977)	15%	57%
Nyland	(1984)	17%	68%
McLeod	(1976)	46%	44%
Wiener	(1976)	63%	30%
Raphael	(1986)	68%	34%

Tabel 24.1

Relatie tussen de hoeveelheid beademde en genezen patienten. Litteratuuroverzicht.

24.2 De motorische restverschijnselen.

Het percentage restverschijnselen wat in de literatuur wordt genoemd, wisselt dus sterk en is afhankelijk van de hoeveelheid patienten met ernstige verlammingen die in een groep voorkomen (Tabel 24.2). In groepen met weinig „zware” patienten houdt 15 tot 30% restverschijnselen. In de series met veel zware gevallen is de genezing bij 50 tot 70% van de patienten onvolledig. De hoeveelheid ernstige restverschijnselen stijgt van \pm 5% in de licht verlamde groep tot 15 - 25 % in de ernstig verlamde groep. Enkele auteurs zijn van mening dat kinderen meer restverschijnselen hebben dan volwassenen (61, 136, 382); anderen ontkennen dit (289). McCleave ziet in zijn groep dat patienten die ouder zijn dan 40 jaar een slechtere prognose hebben dan jongere; eenzelfde bevinding doet Bak (45, 309). Anderen kunnen dit niet bevestigen (136,

315, 366, 493). In onze patientengroep was de gemiddelde leeftijd van de patienten die werden teruggezien voor controle 32,8 jaar. De gemiddelde leeftijd van de patienten zonder afwijkingen was 26,9 jaar, van de patienten met resterende verlammingen 36 jaar. Dit is, gemeten met de T-Test, geen significant verschil. Wel viel op dat alle patienten die jonger dan 15 jaar waren op het moment van ziek worden, volledig waren hersteld.

Onze patienten werden allen beademd en vielen dus zonder uitzondering in de „zwarte groep”. Hun restparesen waren aan de benen meestal symmetrisch maar aan de armen was de linker kant vaker aangedaan dan de rechter kant. Dit is niet gemakkelijk te verklaren - opvallend is wel dat bij bijna alle patienten het beademingsapparaat geplaatst was geweest ter hoogte van de linker schouder. Misschien dat de patienten hierdoor hun linker arm spontaan minder bewogen terwijl ook de fysiotherapie aan die kant minder intensief geweest kan zijn. Dit laatste zou ook het feit kunnen verklaren dat, wanneer na afloop een van de schouders „vast” bleek te zitten, dit bijna altijd de linker schouder was. Van onze patienten had 35% geen enkel motorisch restverschijnsel meer. Eveneens 35% had minieme restverschijnselen, dit wil zeggen een krachtsverlies van niet meer dan 5 punten op de MRC som score. De overige 30% had ernstiger motorische restverschijnselen, verdeeld in 16% met

AUTEUR		ERNSTIGE PATIENTEN	RESTVERSCIJNSELEN		
			LICHT	ERNSTIG	TOTAAL
Wiederholt	(1964)	13%	16%	5%	21%
Bak	(1985)	14%			15%
Prineas	(1970)	15%	11%	4%	15%
Loffel	(1977)	15%	37%	6%	43%
Andersson	(1982)	17%	22%	4%	26%
Nyland	(1984)	17%	22%	10%	32%
Eberle	(1975)	matig			23%
Billard	(1979)	31%			25%
Winer	(1985)	41%			28%
McLeod	(1976)	46%	33%	22%	55%
Pleasure	(1968)	49%	43%	16%	59%
Berman	(1976)	veel			63%
Raphael	(1986)	68%	57%	9%	66%
Goulon	(1977)	71%	42%	19%	61%
Hewer	(1968)	allen	34%	17%	51%
McCleave	(1976)	allen			61%
Wiener	(1976)	allen	43%	26%	69%
de Jager	(1988)	allen	51%	14%	65%

Tabel 24.2

Relatie tussen de hoeveelheid ernstige patienten en de hoeveelheid restverschijnselen. Literatuuroverzicht.

matige paresen en 14% met ernstige paresen. Met ernstige paresen wordt bedoeld een verlies van meer dan 16 punten op de MRC som score (zie Hoofdstuk 19.1). Er waren dus bij 65% van onze patiënten motorische restverschijnselen, waarvan 30% matig/ernstig. Deze cijfers verschillen ternauwernood van wat in de literatuur wordt vermeld voor ernstige Guillain-Barré patiënten (Tabel 24.2).

CONCLUSIE IV

In onze groep bleek 35% van de patiënten geheel zonder motorische restverschijnselen te zijn genezen. Eveneens 35% had minieme resterende verlammingen terwijl 30% zwaardere restparesen had (waarvan de helft ernstig). Deze percentages zijn in overeenstemming met wat in de literatuur wordt vermeld voor ernstige Guillain-Barré patiënten.

De motorische restverschijnselen die worden beschreven variëren van lichte symptomen aan de benen tot ernstige verlammingen die de patient geheel invalidiseren. De paresen zijn vaak gelocaliseerd in de distale beenspieren, vooral in de voetheffers (65, 255, 289, 300, 346, 490). Een kwart tot de helft van deze patiënten heeft ook verlammingen in de distale armspieren en handspieren (65, 136, 168, 398). Daarnaast wordt af en toe melding gemaakt van restparesen in andere spiergroepen (366). Tussen de 5 en de 7% van de patiënten houdt een parese van de facialis musculatuur als restverschijnsel (289, 366). In veel gevallen is er een duidelijke atrofie van de betrokken spieren (289, 310, 379, 398).

Opvallend is dat de omschrijving van de verlammingen weinig gedetailleerd is. Bovendien wordt meestal niet goed aangegeven welke spiergroepen zijn aangedaan. In een drietal artikelen wordt meer in detail ingegaan op de vraag welke spiergroepen verlamd zijn (61, 136, 168). De aldaar genoemde spieren zijn (in volgorde van frequentie van aangedaan zijn):

- Voet- en teenheffers (m tibialis anterior, m peroneus, m extensor hallucis longus, m extensor digitorum brevis)
- Voet- en teenstrekkers (m gastrocnemius, m tibialis posterior, teenbuigers)
- Handspieren (mm interossei, mm lumbricoides, m opponens pollicis, duimextensoren)
- Bovenbeenspieren (m quadriceps, hamstrings)
- Heupspieren (m iliopsoas, m gluteus maximus en medius)
- Onderarmspieren (diepe vingerflexoren en -extensoren, m pronator)
- Schouder spieren (m trapezius)
- Rompspieren (m rectus abdominis, m pectoralis major, m latissimus dorsi)

Bij onze patiënten waren in alle onderzochte spiergroepen wel een of meer spieren afwijkend. De meeste afwijkingen waren gelocaliseerd in de distale

arm- en beenspieren, wat dus in overeenstemming is met de literatuurgegevens (Tabel 19.1). Een uitzondering is de m serratus anterior parese die nergens anders wordt vermeld. Hausmanowa meent dat spieren die geïnnerveerd worden door lange zenuwen meer restverschijnselen hebben (199). Bij ons gaat dat niet op: de n ulnaris en de n radialis zijn ongeveer even lang evenals de n tibialis en de n peroneus. Toch kwamen de ernstigste restverschijnselen praktisch uitsluitend voor in de spieren verzorgd door n ulnaris en n peroneus.

CONCLUSIE V

De verdeling van de verlammingen over de spiergroepen verschilde bij onze patiënten niet van wat in de literatuur wordt vermeld: in alle romp- en extremitetsspieren kunnen restparesen worden gevonden evenals in de aangezichtsspieren. Het vaakst voorkomend zijn verlammingen in de distale onderbeen- en voetspieren en in de distale onderarm- en handspieren.

De resterende verlammingen bij onze patiënten waren in rompspieren en proximale extremitetsspieren betrekkelijk licht (kracht niet minder dan graad 4 van de MRC schaal). In de distale spieren kwamen bovendien ernstiger paresen voor. De zwaarste verlammingen (kracht graad 0 tot 3 van de MRC schaal) werden gevonden in die spieren die geïnnerveerd worden door de n medianus, n ulnaris, n peroneus en een enkele keer de n tibialis (Tabel 19.1). Deze zenuwen lopen allen langs een typisch „knelpunt”: carpal tunnel, sulcus ulnaris, fibulakopje, tarsale tunnel. Opvallend was dat spieren verzorgd door n tibialis takken die onder de tarsale tunnel uittraden soms ernstiger waren aangedaan dan spieren verzorgd door hoger afgaande zenuwtakken. De paresen zouden dus een gevolg van zenuwbeknelling op een knelpunt kunnen zijn, een „entrapment neuropathie”. Mogelijk moet de tamelijk vaak voorkomende serratusparese ook tot deze entrapment verlammingen worden gerekend: de n thoracicus longus is immers nogal drukgevoelig (439). Zelfs in de dynamometrisch normaal bevonden spiergroepen viel op dat de door de n peroneus verzorgde spieren maar net boven de grenzen van de norm waren terwijl de kracht in de andere normale spieren in het midden van de normale range lag. De indruk wordt aldus gevestigd dat lichte paresen kunnen resterende in alle spiergroepen, zonder duidelijke predilectie, maar dat spieren, geïnnerveerd door zenuwen die langs een knelpunt lopen, een extra kans maken op blijvende beschadiging.

Het is bekend dat bij gezonde mensen op de traditionele knelpunten nogal eens een (subklinische) beschadiging van de perifere zenuw wordt gevonden, mogelijk omdat de zenuw daar onderhevig is aan voortdurende lichte mechanische irritatie (236). Patiënten met een gegeneraliseerde polyneuropathie (hetzij axonaal, hetzij demyeliniserend) hebben eveneens vaak de meest uit-

gesproken afwijkingen ter hoogte van de knelpunten (163, 450). Dierexperimenteel is gevonden dat entrapment neuropathieën veel duidelijker worden wanneer het proefdier is voorbehandeld met difterietoxine (waardoor een lichte algemene demyeliniserende polyneuropathie is ontstaan) (213). Men noemt dit verschijnsel, waarbij een zenuwvezel door twee verschillende factoren tegelijkertijd beschadigd wordt, het „double-crush” fenomeen (477). De beschadiging behoeft niet op een plaats te zitten: atrofische zenuwvezels distaal van een compressie zijn eveneens gevoeliger voor een tweede noxe (428). Bij dergelijke subacute compressies is vooral van belang de mechanische component hoewel ook, met name wanneer de compressie langer dan 8 uur duurt, ischaemische factoren meespelen. Eerst treedt bij een dergelijke beknelling beschadiging op van het myeline maar later ontstaat een walleriaanse degeneratie van het axon (162, 163). Hoe langer de compressie duurt, hoe meer axonale beschadiging optreedt. Klinisch is het „double-crush” fenomeen (polyneuropathie en chronische mechanische irritatie) onder andere gesignaleerd bij hereditaire polyneuropathieën, bij diabetische polyneuropathie en bij amyloidotische polyneuropathie (163, 332, 439, 450). Het is aannemelijk dat dit „double-crush” verschijnsel ook voorkomt bij patiënten die lijden aan een syndroom van Guillain-Barré. Voor deze veronderstelling pleit dat Guillain-Barré patiënten al in de acute fase van de ziekte een sterke vertraging van de motorische zenuwgeleidingssnelheid over de entrapmentplaatsen kunnen vertonen (140, 267). De mogelijkheid bestaat dus dat bij Guillain-Barré patiënten in de acute fase van de ziekte een algemene polyneuropathie aanwezig is met voornamelijk demyelinisering en soms enig axonaal verval. Op de entrapmentplaatsen raakt de zenuw extra beschadigd op grond van het „double-crush” fenomeen. Dit leidt tot een beschadiging van het axon. Een dergelijke axonale schade geneest veel moeilijker dan de gegeneraliseerde demyelinisatie met als gevolg meer blijvende restverschijnselen in de zenuw.

Een andere verklaring voor bovengenoemde „knelpuntrestverlammingen” zou kunnen zijn dat ze niet al in de acute fase van de ziekte worden veroorzaakt maar pas later in het ziekteverloop ontstaan. Een Guillain-Barré patient is immers langdurig bedlegerig en bij langdurige bedpatienten treden vaak verlammingen op als gevolg van zenuwbeschadiging door druk. Hiertegen pleit dat de extra geleidingsvertraging over de knelpunten al in een vroeg stadium van de ziekte is aan te tonen. Bovendien is gebleken dat bescherming van de zenuw door middel van kussentjes of schuimrubber pads onder elleboog of knie, het ontstaan van dergelijke paresen niet kon verhinderen.

CONCLUSIE VI

De ernstigste resterende verlammingen kwamen voor in spieren geïnnerveerd door zenuwen die langs een knelpunt lopen. De oorzaak is waarschijnlijk dat

in de acute fase van de ziekte de zenuwen ter hoogte van een dergelijk knelpunt extra beschadigd worden ten gevolge van het zogeheten „double-crush” fenomeen, met als resultaat meer axonale uitval dan in de andere zenuwen.

24.3 De resterende reflexafwijkingen.

Guillain meende dat het enige restverschijnsel dat nogal eens voorkwam een totale areflexie was (188). Uit de literatuur blijkt dat dit niet steeds het geval is. Pleasure vindt lage reflexen bij 59% van zijn controlepatienten maar een totale areflexie slechts bij 10% (366). In andere series wisselt het percentage van een of meer afwezige reflexen tussen de 24 en 41% (289, 346, 381). Het betreft meestal de beenreflexen en dan voornamelijk de APR (289, 315). In onze patiëntengroep waren de armreflexen slechts bij een enkele patient nog afwijkend; de beenreflexen waren vaker gestoord: KPR afwezig bij 14% van de patienten en APR bij 42% (Tabel 8.2). De areflexie gaat vaak samen met het optreden van motorische restverschijnselen. Echter ook motorisch geheel genezen patienten kunnen na jaren nog een gedeeltelijke areflexie hebben, volgens Raphael wordt dit gezien bij 11,5% van de patienten (381). Dit laatste kwam voor bij 5% van onze patienten. Er waren enkele patienten die nog verlammingen hadden maar waar het reflexpatroon weer normaal was geworden. Dit is schijn - ze hadden allen uitsluitend restparesen in de voet- en teenheffers, spiergroepen waarvan routinematig geen reflex wordt opgewekt.

CONCLUSIE VII

De reflexen keren terug, min of meer parallel aan het verbeteren van de motoriek. Armreflexen verschijnen eerder dan beenreflexen. Aan de benen resteerde bij 14% van onze patienten een volledige areflexie, bij 28% alleen een afwezige APR.

24.4 De sensibele restverschijnselen.

Over de maat en de frequentie van optreden van sensibele verschijnselen is weinig bekend. Een groot aantal auteurs beperkt zich tot het beschrijven van de motorische stoornissen zonder aandacht te besteden aan de sensibiliteit. Paraesthesieën, die soms als zeer hinderlijk worden beschreven, zouden voorkomen bij 10 tot 30% van alle patienten (171, 208, 310, 315, 381). In onze groep had 29% van de patienten nog paraesthesieën bij de nacontrole. Waar gesproken wordt van sensibiliteitsuitval betreft dit meestal een sokvormige of handschoenvormige stoornis waarbij naast de vitale kwaliteiten ook vaak de gnostische kwaliteiten zijn aangedaan. Dit wordt gemeld bij 10 tot 20% van de patienten (289, 315, 366, 381). In onze groep had 49% van de patienten nog een stoornis in de vitale sensibiliteit, vaak alleen in de benen (35% van de pa-

tienten) of in benen en armen (12%). De uitval beperkte zich soms tot de vinger- of teentoppen maar betrof ook wel de gehele hand of voet en sporadisch onderarm of onderbeen. Ze had altijd het typische polyneuropathie patroon: „sok- en handschoenvormig” (Fig. 10.1). De gnostische kwaliteiten waren bij 40% van onze patiënten gestoord, uitsluitend aan de benen. Meestal gingen vitale en gnostische stoornissen samen.

CONCLUSIE VIII

Sensibiliteitsstoornissen (zowel vitaal als gnostisch) kwamen voor bij de helft van onze controlepatiënten. Steeds hadden ze het typische sok- en handschoenvormige polyneuropathiepatroon. Ons percentage afwijkingen ligt hoger dan in de literatuur, waarschijnlijk omdat wij nauwgezetter naar sensibele stoornissen hebben gezocht.

24.5 De neurofysiologische restverschijnselen.

Na ongeveer 6 tot 10 weken begint de zenuwgeleidingssnelheid bij Guillain-Barré patiënten weer te verbeteren. Deze verbetering kan maanden, soms zelfs jaren voortgaan (405). Op de lange duur vallen de geleidingstijden meestal weer binnen de grenzen van normaal (25, 239, 316). Vaak zijn ze echter binnen de normale range aan de trage kant (65, 199, 289, 337, 491). Dit is een gevolg van het remyelinisatieproces: omdat de nieuw gevormde myelinesechede dunner is en de internodale afstanden korter zijn wordt de geleidingssnelheid in de zenuw geringer. McLeod vermeldt dat de geleidingssnelheid in de n medianus bij 5 van zijn 18 follow up patiënten tussen de 40 en 50 meter/seconde lag, bij 9 patiënten tussen de 50 en 60 m/sec en bij de overige 4 boven de 60m/sec (normaalwaarde 49 m/sec) (315). Sporadisch zijn er meldingen van zeer sterk vertraagde geleidingstijden (491). Bij 41% van onze patiënten bestond bij de nacontrole een geleidingsvertraging in de n medianus en bij 51% in de n ulnaris. Aan de benen was bij 68% de geleidingssnelheid nog vertraagd in de n peroneus en bij 75% in de n tibialis. Een deel van deze vertragingen was maar gering en kon ons inziens verklaard worden als gevolg van de remyelinisatie. De patiënten met geringe geleidingsvertragingen hadden minder restverschijnselen dan die met ernstige geleidingsvertragingen. Sterk vertraagde geleidingssnelheden kwamen voor aan de armen bij 15% van de patiënten en aan de benen bij 42% (aan de benen was zelfs een deel van de geleidingssnelheden onmeetbaar) (Tabel 20.1).

Op die plaatsen waar een zenuw anatomisch gemakkelijk in de knel kan komen wordt vaak een geleidingsvertraging gevonden (140, 288). Dit komt overeen met de bevindingen bij de nacontrole in onze groep waar over de sulcus ulnaris bij 27% van de patiënten een ernstige vertraging was te vinden; in de

helft van deze gevallen lag de meer distaal gemeten geleidingssnelheid duidelijk hoger. Op deze wijze kunnen ook de verlengde distale motore latenties worden verklaard die bij onze patiënten voorkwamen in de n medianus (40%) en in de n ulnaris (70%), soms als enige restverschijnsel.

Wanneer het axon beschadigd raakt dan zal de bijbehorende motor unit niet goed meer functioneren. In het EMG worden in dat geval denervatiepotentialen gezien (positieve scherpe golven en fibrillaties). Kwantitatieve studies tonen aan dat de hoeveelheid normaal functionerende motor units in de acute fase van de ziekte afneemt. Na enige tijd neemt dit aantal wel weer toe maar een volledig herstel wordt slechts bij een kwart van de patiënten bereikt (305). De overlevende motor units zijn later vaak groter als gevolg van sprouting uit nabij gelegen axonen. Het EMG blijft bij die patiënten die in de acute fase aanwijzingen hadden voor een axonaal letsel, ook dikwijls na jaren nog gestoord met spontane activiteit en afwijkende motor unit potentialen (25); volgens Loffel komt dit voor bij 20% van de patiënten (289). In onze patiëntengroep was bij de follow up het EMG aan de armen in de m biceps bij 50%, in de m abductor digiti V zelfs bij 92% afwijkend en in de beenspieren (m gastrocnemius, m tibialis anterior, m extensor hallucis longus) bij 70 tot 90%. Behalve in de m biceps vielen deze EMG afwijkingen grotendeels in de categorie duidelijk gestoord. Er was geen enkele patient waarbij alle spieren normaal waren. Dit wijst erop dat bijna al onze patiënten naast de demyelinisatie een axonale beschadiging hebben gehad.

CONCLUSIE IX

Bijna de helft van onze patiënten had bij de follow up in een of meer zenuwen vertraagde geleidingssnelheden, vooral aan de benen. De geleidingsvertragingen waren in vele gevallen te sterk om ze te kunnen verklaren als een natuurlijk gevolg van de remyelinisatie. De geleidingssnelheden waren vooral vertraagd ter hoogte van de entrapmentplaatsen. Bij verreweg het grootste deel (90%) van de patiënten resteerden EMG afwijkingen in een of meer spieren, wat er op wijst dat naast de demyelinisatie ook een axonale beschadiging aanwezig was geweest.

Zevenentwintig patiënten hadden bij de nacontrole een normale kracht in de armen. Bij 4 van hen waren nog ernstige vertraagde geleidingssnelheden aanwezig. Twaalf van deze patiënten hadden geringe en 7 duidelijke EMG afwijkingen in de armspieren. Achttien patiënten hadden bij de follow up aan de benen geen verlammingen meer. Bij 2 van hen was de geleidingssnelheid ernstig vertraagd. Bij 5 was het EMG nog in geringe mate en bij 9 duidelijk gestoord.

CONCLUSIE X

Bij patienten die klinisch geheel waren genezen bleken toch nog ernstige vertragingen van de geleidingssnelheid en EMG afwijkingen aanwezig te zijn.

24.6 De samenhang van de restverschijnselen.

Uit de literatuur is bekend dat hoe ernstiger de resterende verlammingen zijn, hoe vaker de reflexen afwezig zijn.

Uit ons eigen materiaal werd duidelijk dat wanneer bij de nacontrole nog stoornissen in de sensibiliteit bestonden, dit zowel de vitale als de gnostische kwaliteiten betrof.

Wiener merkte op dat hoe ernstiger de restverschijnselen waren, des te trager de geleidingssnelheid in de perifere zenuw was (491). Pleasure vond eveneens een correlatie tussen de ernst van de restverschijnselen en de zenuwgeleidings-snelheid ten tijde van de nacontrole (366). Andere auteurs menen echter dat geen relatie bestaat tussen een licht vertraagde geleidingstijd bij de follow up en eventueel aanwezige restverschijnselen (289, 316). In Pleasure's groep hadden alle drie patienten met restparesen bij de followup ook EMG afwijkingen; hetzelfde ziet Billard: 9 patienten met restverschijnselen waarvan 8 met een afwijkend EMG (65, 366). Alle 11 patienten van Loffel met EMG afwijkingen bij de nacontrole hadden ook restparesen terwijl alle patienten zonder klinisch waarneembare restverschijnselen een normaal EMG hadden (289).

In ons materiaal werd deze relatie duidelijk bevestigd. Bij de nacontrole bleek tussen het aanwezig zijn van motorische restverschijnselen, een areflexie, het voorkomen van sensibele stoornissen (vitaal en gnostisch) en het aanwezig zijn van sterk vertraagde geleidingstijden en EMG afwijkingen een goede correlatie te bestaan ($p < 0.01$) (Tabel 22.2).

CONCLUSIE XI

De Guillain-Barré patient die niet totaal genezen is heeft meestal afwijkingen in meer dan een systeem. Er bestond bij onze patienten een duidelijke samenhang tussen de motorische en sensibele uitval, de reflexafwijkingen en de neurofysiologische functiestoornissen aan het einde van de ziekte. In de literatuur wordt hetzelfde vermeld.

HOOFDSTUK 25 DE MAATSCHAPPELIJKE GEVOLGEN.

Niet alle patiënten met objectieve restverschijnselen ondervinden daarvan hinder; met name de lichte restparesen van kleine hand- en voetspieren worden niet altijd door de patient opgemerkt. De subjectieve restverschijnselen, die de patient dus wel heeft gemerkt, worden in de literatuur vaak verdeeld in lichte stoornissen die voor de patient niet lastig zijn en ernstiger stoornissen die hem in meer of mindere mate hinderen. In deze laatste groep vallen onder meer de distale beenspierparesen die een stok of beugels nodig maken en de distale arm- en handspierparesen. Deze restverschijnselen zijn hinderlijk bij de gewone activiteiten van het dagelijks leven, bij de vrijetijdsbeoefening (sport) en kunnen ook interfereren met de werksituatie van de patient. Tot slot is er een kleine categorie die zeer ernstige verlamingsverschijnselen overhoudt. Deze patiënten zijn vaak rolstoelgebonden en verblijven in een verpleeghuis. De schatting is dat 2 tot 5% van de Guillain-Barré patiënten in deze laatste categorie valt (30, 208, 309, 381, 398). In onze patientengroep voelde 46% zich geheel genezen (al had een aantal bij onderzoek wel lichte neurologische afwijkingen). Twaalf procent van de patiënten had motorische restverschijnselen die ze wel hadden opgemerkt maar waarvan ze geen last ondervonden. Twee en veertig procent van de patiënten had hinder van zijn restverschijnselen: 23% kon er wel mee uit de voeten maar 19% had behoorlijk last. Twee patiënten uit deze laatste categorie (= 4% van het geheel) waren rolstoelpatient (Tabel 21.1).

Patiënten met motorische restverschijnselen hadden vaak moeite in de thuissituatie: 37% had problemen met sporten of met andere hobby's, 26% klaagde over snelle vermoeibaarheid en 21% gaf aan niet meer zo goed te functioneren in het gezin als voor de ziekte.

Patiënten met geringe, niet hinderlijke restverschijnselen hervatten in het algemeen al voor het bereiken van de eindtoestand weer gewoon hun werk. De patiënten uit de „zeer ernstige” categorie zullen nooit weer aan het werk komen. Hoe het met de patiënten uit de „licht tot matige” groep gaat wordt uit de literatuur niet duidelijk. Een deel van hen zal, afhankelijk van hun aanpassingsvermogen en de aard van het werk, misschien weer aan de slag raken maar het is niet bekend hoe groot dat deel is. Alleen Loffel meldt dat een aantal van zijn patiënten invaliditeitspensioen kreeg (in zijn serie 30% van de patiënten met ernstige distale beenspierparesen) (315). Van onze patiënten hervatte twee derde deel (66%) hun oorspronkelijke werk volledig en kreeg 21% lichter/eenvoudiger werk of een gedeeltelijke werkhervatting (Tabel 21.3). Twaalf procent van de patiënten kwam niet terug in het arbeidsproces. De aard van het oorspronkelijke werk en de mogelijkheid voor de patient om daar weer in te passen lijken van belang bij de vraag of hij weer aan de slag zal ko-

men. Achtentwintig procent van de hele patientengroep bleek uiteindelijk (in meer of mindere mate) invalide verklaard te zijn. Deze invaliditeitsverklaring kwam meestal laat tot stand. Het was beter geweest om al bij de poliklinische controle vooruit te lopen op de maatschappelijke gevolgen en tijdig maatregelen te nemen.

In onze groep bestond een duidelijke relatie tussen de werkhervatting en de ernst van de motorische, sensibele en neurofysiologische restverschijnselen: hoe slechter het totale eindresultaat was, hoe minder vaak de patient zijn werk bleek te hebben hervat.

CONCLUSIE XII

Iets minder dan de helft van onze patienten (42%) hield motorische restverschijnselen die hinderlijk waren in het dagelijks bestaan en bij het werk. Moeite met de dagelijkse gang van zaken thuis, snelle vermoeibaarheid, moeilijkheden met de hobby, kwamen voor bij 21 respectievelijk 26 en 37% van onze patienten. Een derde deel van de gehele patientengroep hervatte zijn oorspronkelijke werk niet of kreeg eenvoudiger/gedeeltelijk werk. Ruim een vierde deel (28%) van de patienten werd, in meer of mindere mate, invalide verklaard. Hierbij moet in acht worden genomen dat onze groep uitsluitend zeer ernstige patienten bevat. Er bestond een duidelijke correlatie tussen de hoeveelheid restverschijnselen en de mate van werkhervatting.

HOOFDSTUK 26 DE VOORSPELBAARHEID VAN DE RESTVER- SCHIJNSELEN.

De vraag of het in het begin van de ziekte al mogelijk is te voorspellen welke patienten blijvende restverschijnselen zullen houden is door veel auteurs onderzocht.

Het geslacht van de patient blijkt niet van belang voor de uiteindelijke prognose (366,381). Ook in onze groep bestond geen relatie tussen het geslacht en de motorische restverschijnselen.

Jonge kinderen zouden meer restverschijnselen hebben dan oudere (65), maar dit gegeven wordt bestreden (309, 405). In andere series lijken juist de oudere volwassenen de meeste kans op restverschijnselen te hebben (45, 462); zo ziet Nyland dat de gemiddelde leeftijd van de groep met restverschijnselen 49 jaar is tegen 32 jaar in de genezen groep (346). Weer andere auteurs kunnen echter geen relatie aantonen tussen de leeftijd van de patient en het optreden van restverschijnselen (136, 366, 381). In onze patientengroep genazen alle patienten onder de 15 jaar restloos. Daardoor was de gemiddelde leeftijd van de genezen patienten 27 jaar en van de patienten met motorische restverschijnselen 36 jaar. Deze relatie was niet significant (Hoofdstuk 24.2), zodat de leeftijd van de patient geen voorspellende waarde had.

Het doormaken van een voorafgaande infectie houdt geen verband met eventuele restverschijnselen (136, 366). Anderen menen dat dit juist wel het geval is: volgens Nyland heeft 76% van de niet genezen groep een voorafgaande infectie doorgemaakt tegen 53% in de genezen groep (346). In ons materiaal was dit juist andersom en ging het aanwezig zijn van restverschijnselen samen met het niet doormaken van een voorafgaande infectie.

Kaesar meent dat een snelle neergangsfase correleert met een snel en volledig herstel (239) maar anderen kunnen dit niet bevestigen (65, 366, 491). Ook bij ons ging dit niet op.

Patienten met in de eerste week van de ziekte een normaal liquoreiwitgehalte hebben volgens enkele auteurs een grotere kans op restparesen (65, 136) maar anderen kunnen dit niet bevestigen (168, 381). Kaesar ziet een slechtere prognose voor die patienten die in het begin een pleiocytose in de liquor hebben (239) maar in een andere serie gaat dit niet op (366). Ook in ons materiaal was geen verband te vinden tussen de liquorafwijkingen in de acute fase van de ziekte en het eventueel optreden van motorische restverschijnselen (Tabel 22.2).

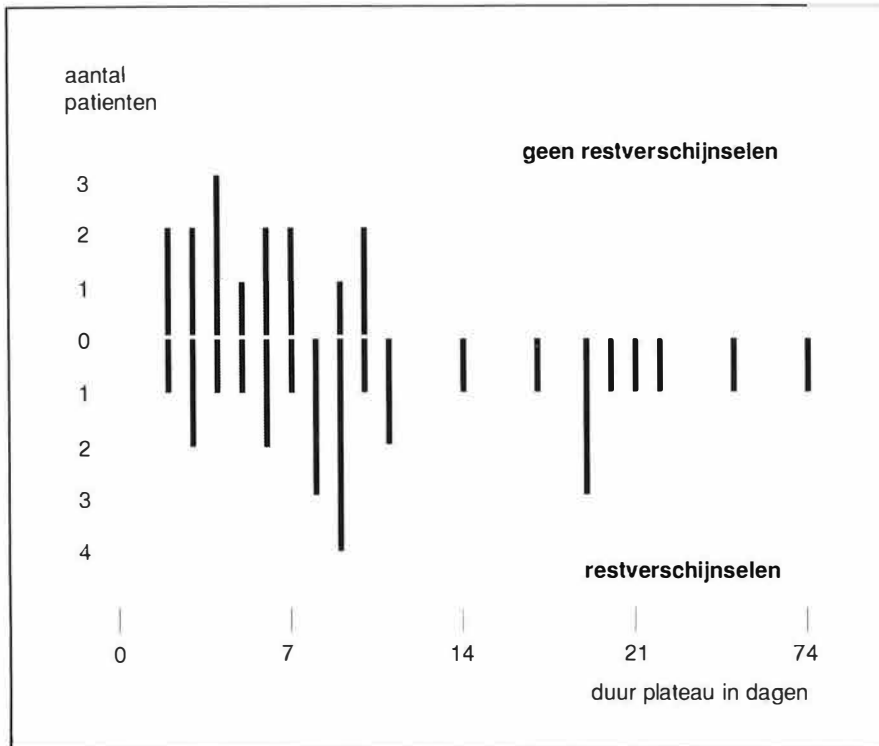
Wanneer bij onze patientengroep werd uitgegaan van de sensibele restverschijnselen dan bleek een verband te bestaan tussen de hoeveelheid sensibele stoornissen bij de nacontrole en de hoeveelheid sensibele uitvalsverschijnselen in neergangs- en plateaufase. Het optreden van sensibele restverschijnse-

len hing echter ook samen met de ernst van de verlamming op het dieptepunt en de duur van het plateau (Tabel 22.2).

Een groot aantal andere variabelen uit de acute fase van de ziekte werd onderzocht op hun verband met het optreden van motorische restverschijnselen; dit leverde echter geen enkele significante relatie op (Tabel 22.2). Ook het uitvoeren van een aantal multiple regressie analyses leverde niets op.

De ernst van de paresen op het dieptepunt zowel als de duur van het plateau zijn volgens de literatuur de factoren die het hoogst correleren met de motorische restverschijnselen en dus de beste prognostische waarde hebben. Hoe ernstiger de verlamming op het dieptepunt is, hoe meer kans bestaat op restverschijnselen (65, 136, 289, 366, 381, 462, 493). Andersson vond dat alle patiënten met late restverschijnselen uit de ernstig verlamde groep kwamen en in Nyland's serie waren 72% van de patiënten met restverschijnselen ernstig paretisch geweest tegen 21% van de genezen patiënten (30, 346). In onze patiëntengroep waren alle patiënten zeer ernstig verlamd geweest. Zelfs binnen deze ernstig verlamde groep bleek echter nog dat, hoe zwaarder de parese bij opname en bij het dieptepunt van de ziekte was, hoe meer motorische restverschijnselen overbleven (Tabel 22.2). Een zelfde relatie bestaat volgens de literatuur met de duur van het plateau: hoe langer de plateauduur, hoe groter de kans op het optreden van restverschijnselen. Billard zag dat patiënten met een plateauduur van langer dan 18 dagen meer restverschijnselen hadden; precies dezelfde bevinding deed Eberle (65, 136). Loffel vond dat patiënten met restverschijnselen een gemiddelde plateauduur van 23 dagen hadden tegen 8 dagen in de genezen groep; Nyland vond hetzelfde (26 tegen 10 dagen) evenals Raphael (26 tegen 8 dagen) (289, 346, 381). Winer zag meer restverschijnselen bij de patiënten met een plateauduur langer dan 3 weken (493). In onze groep bestond een soortgelijke verhouding: de duur van het plateau bij de patiënten met restverschijnselen was gemiddeld 13,7 dagen (mediaan 9) en bij de restloos genezen patiënten 5,5 dagen (mediaan 5) (Fig. 26.1). Door middel van een aantal kruistabellen werd gezocht naar het „breekpunt”. Dit leek te liggen bij 7 dagen. Dit wil zeggen dat patiënten met een plateauduur langer dan een week meer kans maken op het houden van motorische restverschijnselen.

Het wordt uit de literatuur niet duidelijk of de voorspellende waarde van de duur van het plateau en van de ernst van de parese op het dieptepunt even groot is. Andersson meent dat de prognose vooral bepaald wordt door de ernst van de parese (30). Raphael is echter van mening dat de plateauduur de beste voorspellende waarde heeft: patiënten met een kort plateau genezen meestal goed, ook al zijn ze in het plateau zeer ernstig verlamd geweest (381). Wij vonden een significante relatie tussen de ernst van de motorische restverschijnselen, de duur van het plateau en de ernst van de verlammingen op het dieptepunt (Tabel 22.2). De hoogste correlatie bestond met de duur van het plateau.



Figuur 26.1
Plateauduur van de herstelde en van de niet herstelde patienten.

Door middel van een multiple regressie werd aangetoond dat de duur van het plateau een belangrijke bijdrage leverde tot de motorische restverschijnselen maar dat de ernst van de parese op het dieptepunt daarin niet wezenlijk bijdroeg. In ons materiaal lijkt dus de duur van het plateau zwaarder te wegen wat betreft de prognose dan de ernst van de parese op het dieptepunt van de ziekte.

De bij de factoranalyse gevonden symptomengroepen (Hoofdstuk 23.2) werden na toevoeging van de restverschijnselen, opnieuw geanalyseerd. Het sensibele cluster bleek samen te hangen met het optreden van sensibele restverschijnselen maar ook met het voorkomen van motorische restverschijnselen (hoewel de vitaal of gnostisch sensibele stoornissen geïsoleerd niet met de motorische restverschijnselen correleerden). Het motorische cluster had duidelijk verband met het optreden van motorische restverschijnselen. Al de variabelen waaruit het was opgebouwd hingen echter op zich ook al samen met de restverschijnselen. Het meningisme/liquor cluster had geen enkele relatie met het voorkomen van motorische of sensibele uitval bij de follow up en had dus geen voorspellende waarde.

CONCLUSIE XIII

Het is moeilijk om in het begin van de ziekte een prognose te geven. Een groot deel van de klinische gegevens uit het begin blijkt niet van belang te zijn bij het voorspellen hoe de uiteindelijke afloop van de ziekte zal zijn. Onze groep verschildte hierin niet van wat in de literatuur wordt vermeld. De belangrijkste prognostische factoren voor wat betreft het optreden van motorische restverschijnselen waren in onze groep, conform wat elders is gevonden, de ernst van de parese op het dieptepunt en de duur van het plateau. Van deze beide woog de duur van het plateau het zwaarste. Het „breekpunt” waarna de kans op het optreden van restverschijnselen sterk toeneemt, leek in onze groep te liggen bij een plateauduur van 7 dagen.

Er zijn slechts enkele artikelen gepubliceerd waarin de neurofysiologische bevindingen uit de acute fase worden vergeleken met de uiteindelijke klinische en neurofysiologische restverschijnselen. Tussen de mate van geleidingssnelheidsvertraging op het moment van het stellen van de diagnose en de klinische restverschijnselen ten tijde van de follow up blijkt geen verband te bestaan (316, 317). Tussen het aanwezig zijn van EMG-afwijkingen in het eerste deel van de ziekte en het optreden van late restverschijnselen bestaat echter wel een correlatie. Eisen vond dat patienten met vroeg in de ziekte in het EMG denervatieverschijnselen (in de zin van positieve scherpe golven en fibrillaties), een lange herstelduur hadden terwijl patienten zonder EMG-afwijkingen snel herstelden (140). McLeod vermeldt dat patienten met EMG-afwijkingen in het begin van de ziekte uiteindelijk minder goed herstellen (316). Raman bevestigt dit: een patientengroep die in de acute fase vertraagde geleidingstijden had zonder denervatieverschijnselen herstelde practisch restloos maar in een tweede groep waar electromyografisch duidelijk denervatieverschijnselen aanwezig waren hadden alle patienten restverschijnselen (379). Peterson deed een electromyografisch onderzoek bij 65 Guillain-Barré patienten binnen een maand na het begin van de ziekte (363). Er bleek een duidelijk verband te bestaan tussen het aanwezig zijn van weinig acute denervatieverschijnselen in dit EMG en een goed neurologisch herstel. Miller zag dat de hoeveelheid positieve scherpe golven en fibrillaties in een, binnen 3 - 5 weken na het begin van de ziekte verricht EMG, recht evenredig was met de duur van de ziekenhuisopname (324). Volgens de literatuur bestaat dus een verband tussen de hoeveelheid denervatieverschijnselen in het EMG in het eerste deel van de ziekte, de lengte van de ziekteduur en een onvolledig herstel. Dit verklaart ook het gegeven uit Conclusie XIII dat een lange plateauduursamenhangt met het optreden van restverschijnselen.

Positieve scherpe golven en fibrillaties zijn een duidelijke aanwijzing dat in een zenuw de axonen beschadigd zijn. Dergelijke denervatieverschijnselen wor-

den niet gezien wanneer er uitsluitend demyelinisatie is. Op grond van het bovenstaande kan de hypothese worden geopperd dat, wanneer in een zenuw alleen demyelinisatie is, het herstel goed zal zijn. Wanneer echter een schade aan het axon is ontstaan, dan is de kans op blijvende restverschijnselen veel groter. Dit houdt ook in dat een EMG verricht in de vroege fase van de ziekte (ongeveer 3 weken na het begin) een belangrijke voorspellende waarde kan hebben: het voorkomen van veel denervatieverschijnselen zal samengaan met een langere ziekteduur en met een onvolledig herstel.

Bij onze patienten is in de beginperiode van de ziekte te weinig neurofysiologisch onderzoek verricht om deze conclusie te kunnen bevestigen. Bij de nacontrole bleek dat zowel het resteren van vertraagde geleidingssnelheden als het aanwezig blijven van EMG afwijkingen (dit laatste te beschouwen als een uiting van een doorgemaakt axonaal letsel) correleerde met het optreden van motorische restverschijnselen (Tabel 22.2).

CONCLUSIE XIV

Uit de literatuur blijkt dat een neurofysiologisch onderzoek in de acute fase van de ziekte een prognostische waarde heeft: hoe meer EMG afwijkingen in de acute fase, hoe langer de ziekte zal duren (inclusief het plateau) en hoe onvollediger het herstel zal zijn. Anders gezegd: hoe groter de waarschijnlijkheid dat naast de demyelinisatie een axonaal verval optreedt, hoe langer het herstel zal duren en hoe meer motorische restverschijnselen de patient zal hebben.

HET ANTWOORD OP DE VRAAGSTELLING.

De eigenlijke vraagstelling van dit onderzoek bestond uit drie delen:

EERSTE VRAAG: Hoeveel patienten die het syndroom van Guillain-Barré in zijn ernstigste vorm doormaken en beademd moeten worden hebben neurologische restverschijnselen?

Antwoord: Vijfendertig procent van onze patienten genas zonder restverschijnselen. Eveneens 35% had minieme resterende verlammingen die niet of nauwelijks hinderlijk waren. Bij 30% resteerden zwaardere verlammingverschijnselen waarvan de helft ernstig was. Vier procent van de hele groep bleef rolstoelgebonden.

Motorische restverschijnselen konden voorkomen in vele romp- of extremitetsspieren en in de gelaatsmusculatuur. De resterende verlammingen waren echter het vaakste gelocaliseerd in de distale onderbeen- en voetspieren en in de distale onderarm- en handspieren. De zwaarste restparesen kwamen voor in spieren geïnnerveerd door zenuwen die langs een knelpunt lopen. Onze veronderstelling is dat op deze plaatsen reeds in het begin van de ziekte de zenuwen zo ernstig worden gelaedeerd dat naast demyelinisatie ook axonaal letsel ontstaat. Dit is dan de reden dat daar uiteindelijk meer motorische restverschijnselen zullen optreden.

Bij het grootste deel van de patienten waren de armreflexen teruggekeerd. Veertien procent hield afwezige beenreflexen en 28% alleen een afwezige APR. Bij 30 tot 40% van de patienten resteerden sensibiliteitsstoornissen (zowel vitale als gnostische stoornissen) in een sok- en handschoenvormige verdeling.

Bijna de helft van de patienten had bij de nacontrole een of meer vertraagde motorische geleidingssnelheden. Bij 90% van de patienten waren nog in een of meer spieren EMG afwijkingen aanwezig. Deze stoornissen liepen niet parallel aan de klinische resttoestand.

Een uitvoerig literatuuronderzoek toonde aan dat de bevindingen in onze patientengroep niet wezenlijk verschilden van wat elders is gevonden.

TWEEDE VRAAG: Zijn de restverschijnselen die voorkomen na het doormaken van het syndroom van Guillain-Barré storend en belemmeren ze de patient in zijn verdere leven?

Antwoord: Sommige van onze patienten met lichte paresen ondervonden

daarvan geen hinder. Toch had 42% van de hele groep in meer of mindere mate last van de motorische restverschijnselen. In de privé situatie werd geklaagd over snelle vermoeibaarheid (26% van de patienten), niet meer kunnen mee doen aan sportieve activiteiten of andere hobby's (37%) en niet goed functioneren binnen het gezin (21%). Ook waren er vaak problemen met het werk: drieëndertig procent hervatte het werk niet of kreeg eenvoudiger/ge-deeltelijk werk. Achtentwintig procent van de patienten werd geheel of ge-deeltelijk invalide verklaard.

DERDE VRAAG: Is het mogelijk in de acute fase van het syndroom van Guillain-Barré te voorspellen hoe het verdere verloop zal zijn en welke patient restverschijnselen zal houden?

Antwoord: De ernst van de ziekte in de acute fase hing samen met de ernst van de verlammingen op het dieptepunt en met de duur van het plateau. Hoe ernstiger de patient tijdens het plateau verlamd was, hoe meer andere systemen waren aangedaan (sensibiliteit, autonome systeem) en hoe langer de verschillende stadia van de ziekte duurden. Dit blijkt ook uit de literatuur. De hoogte van het liquoreiwitgehalte in de plateaufase was in onze groep een maat voor de ernst en duur van de verlamming.

Een groot deel van de klinische verschijnselen in het begin van de ziekte bleek geen voorspellende waarde te hebben. De ernst van de verlammingverschijnselen tijdens het plateau en de duur van het plateau waren de beste prognostische graadmeters voor wat betreft het optreden van motorische restverschijnselen. De duur van het plateau bleek van deze beide de belangrijkste te zijn. Een plateauduur van langer dan een week gaf meer kans op het aanwezig blijven van restparesen. Het voorkomen van EMG afwijkingen in de beginfase van de ziekte heeft volgens de literatuur ook een prognostische betekenis: hoe meer acute denervatieverschijnselen in het EMG (in de zin van positieve scherpe golven en fibrillaties), hoe meer axonaal letsel er is, hoe langer de ziekte zal duren en hoe meer motorische restverschijnselen er zullen zijn. Het is niet gelukt een eenvoudige formule te vinden waarmee, uitgaande van de klinische gegevens in de eerste dagen van de ziekte, een prognose voor de uiteindelijke afloop kon worden gesteld.

SAMENVATTING.

In deze studie wordt aan de hand van literatuuronderzoek en op grond van de bevindingen bij een eigen patientengroep bestaande uit 63 patienten met het syndroom van Guillain-Barré, een antwoord gezocht op drie vragen. De eerste vraag was: „hoeveel restverschijnselen zal een patient die het syndroom van Guillain-Barré in zijn ernstigste vorm doormaakt en beademd moet worden, hebben”. De volgende vraag was: „hoeveel hinder zal deze patient van zijn restverschijnselen ondervinden”. De laatste vraag was: „is het mogelijk in het begin van de ziekte te voorspellen hoe het verdere verloop en de uiteindelijke uitkomst zullen zijn”.

In Deel I (Hoofdstukken 1 tot en met 4) wordt een historische inleiding gegeven, komt de naamgeving van het syndroom aan de orde en worden de diagnostische criteria vastgesteld. Vervolgens worden de mogelijke aetiologische factoren genoemd en worden de argumenten dat er sprake is van een autoimmuunproces, gericht tegen het myeline van de perifere zenuwen, naar voren gebracht. De rol die de cellulaire immuniteit („delayed hypersensitivity type IV”) en de humorale factoren in het ziekteproces spelen, wordt belicht.

In Deel II (Hoofdstukken 5 tot en met 17) worden de klinische verschijnselen van de 63 Guillain-Barré patienten besproken en vergeleken met de literatuur. Speciale aandacht wordt gegeven aan de problemen rond de beademing. Ook het hulponderzoek komt ter sprake evenals de therapie. Aan het eind wordt een differentiele diagnose gegeven.

In Deel III (Hoofdstukken 18 tot en met 22) worden de klinische restverschijnselen opgesomd welke bij de nacontrole van 43 van de oorspronkelijke 63 patienten aanwezig waren. Ook wordt aandacht gegeven aan de neurofysiologische restverschijnselen. Vervolgens komen de maatschappelijke gevolgen van de ziekte die bij onze patienten werden gesignaleerd, aan de orde. Daarna worden de onderlinge verhoudingen van de restverschijnselen op een rij gezet.

In Deel IV (Hoofdstukken 23 tot en met 27) worden de klinische bevindingen uit de acute fase kort samengevat en worden de onderlinge relaties vastgesteld. Vervolgens komen de restverschijnselen die gevonden waren bij de nacontrole aan de orde in vergelijking met de literatuur. Ook hun onderlinge relaties worden besproken. De maatschappelijke gevolgen van de ziekte bij onze patienten worden vergeleken met wat de literatuur daarover zegt. Tot slot wordt een poging gedaan om uit de beginsymptomen enkele verschijnselen of groepen verschijnselen te isoleren die van nut kunnen zijn bij het stellen van de prognose. In dit deel worden al met al 14 conclusies geformuleerd.

Tot slot worden de drie oorspronkelijke vragen beantwoord:

- Een derde deel (35%) van de patienten had geen motorische restverschijnselen. Een zelfde deel had restverschijnselen die niet of ternauwernood hinderlijk waren. De rest had zwaardere verlamningsverschijnselen waarvan de helft ernstig was.
- Tweeënveertig procent van de patienten had in meer of mindere mate last van de motorische restverschijnselen, zowel thuis als op het werk. Een derde deel (33%) van de hele patientengroep hervatte het werk niet of kreeg eenvoudiger werk.
- De beste prognostische indicatoren voor een onvolledig herstel bleken de ernst van de paresen tijdens het plateau en de duur van het plateau te zijn. Van deze twee was de duur van het plateau de belangrijkste.

SUMMARY.

In this study we analysed the relevant literature and our clinical findings in 63 patients with the Guillain-Barré syndrome, to answer three questions. The first question was: „how many residual symptoms has the average patient who has been suffering from a very severe form of Guillain-Barré syndrome necessitating artificial ventilation”. The second question was: „how much will this patient be handicapped by residual symptoms”. The final question was: „is it possible in the first days of the illness to predict what the course and the final outcome will be”.

In part I (chapters 1 - 4), after an historical introduction, the eponym of the syndrome is discussed and the diagnostic criteria are given. The aetiological theories are mentioned and the arguments in favour of an auto-immune process, directed against peripheral nerve myelin, are discussed. The role of cellular immunity („delayed hypersensitivity type IV”) and of humoral factors in the course of the disease, is described.

In part II (chapters 5 - 17), the clinical signs and symptoms of the 63 Guillain-Barré patients are discussed and compared with the literature. Special attention is paid to the problems concerning artificial ventilation. The additional examinations and the therapeutical options are mentioned. In the end a differential-diagnosis is discussed.

In part III (chapters 18 - 22), we summarize the clinical symptoms of the follow-up examination of 43 of the original 63 patients. Attention is paid to neurophysiological residual lesions. The social problems due to the disease of our patient group are described. Finally we discuss the interrelationship of the residual symptoms.

In part IV (chapters 23 - 27), the clinical findings and their interrelationship from the acute phase of the illness are summarized. The residual symptoms and their interrelationship at the follow-up examination are compared with data from the literature. The social effects of the illness in our patients are compared with the literature. In the end, an attempt is made to isolate some phenomena from the first signs of the disease which could be useful in making a prognosis. In this part 14 conclusions are formulated.

In conclusion an answer is given to the three original questions:

– A third part (35%) of the patients had no residual motor symptoms. Another third part had residual symptoms which did not trouble them. The rest of the patients had more distinct pareses, half of which were severe.

- Forty-two per cent of the patients was more or less handicapped by their residual motor symptoms, both at home and in their work. A third part (33%) of the whole group did not resume work, or obtained an easier job.
- The best predictors for an incomplete recovery seemed to be the severity of the pareses during the plateau phase and the duration of the plateau phase: the latter was the most important of these two factors.

LITTERATUURLIJST.

Geraadpleegde boeken.

1. Adams RD, Victor M. Principles of neurology. New York: McGraw-Hill Book Company, 1977.
2. Aids to the examination of the peripheral nervous system. London: Bailliere Tindall, 1986.
3. Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R. Peripheral neuropathy. Philadelphia: WB Saunders Company, 1984.
4. Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system. Vol 1: Diseases of the spinal cord and nerves. London: J and A Churchill, 1886.
5. Guillain G, Barré JA. Travaux neurologiques de guerre. Paris: Masson & Cie, 1920.
6. Haymaker W. The founders of neurology. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1953.
7. Kafka V. Die Zerebrospinalfluessigkeit. Leipzig und Wien: Frans Deuticke, 1930.
8. Leibowitz S, Hughes RAC. Immunology of the nervous system. London: E Arnold Ltd, 1983.
9. McHenry LC. Garrison's history of neurology. Revised and enlarged. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1969.
10. Ross J, Bury JS. On peripheral neuritis. A treatise. London: Ch Griffen & Co, 1893.
11. Singer CH, Asworth Underwood E. A short history of medicine. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press, 1962.
12. Spillane JD. The doctrine of the nerves. Oxford: Oxford University Press, 1981.
13. Taylor AJP. The first world war. Middlesex: Penguin Books, 1966.
14. Toyka KV. Klinische Neuroimmunologie. Weinheim: Edition Medizin, 1987. (Praktische Neurologie Band 5).
15. Vinken PJ, Bruyn GW. Handbook of clinical neurology. Vol 7: Diseases of nerves 1. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1970. Vol 51: Neuropathies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1987.
16. Weiner WJ. Respiratory dysfunction in neurologic disease. New York: Futura Publishing Company, 1980.

Geraadpleegde artikelen.

20. Abramsky O, Webb C, Teitelbaum D, et al. Cell-mediated immunity to neural antigens in idiopathic polyneuritis and myeloradiculitis. *Neurology* 1975;25:1154-1159.
21. Abramsky O, Teitelbaum D, Arnon R. Experimental allergic neuritis induced by a basic neurotogenic protein (P1L) of human peripheral nerve origin. *Eur J Immunol* 1977;7:213-217.
22. Adams D, Gibson JD, Thomas PK, et al. HLA antigens in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1977;2:504-505.
23. Adams D, Festenstein H, Gibson JD, et al. HLA antigens in chronic relapsing idiopathic inflammatory polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:184-186.
24. Ahuja GK, Mohandas S, Virmani V. Cyclophosphamide in Landry-Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol (Napoli)* 1980;35:186-190.
25. Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1985;8:528-539.
26. Al-din AN, Anderson M, Bickerstaff ER, et al. Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher. *Brain* 1982;105:481-495.
27. Alexander W. Polyneuritis ambulatoria. *Dtsch Med Wschr* 1918;44:854-857.
28. Amarencio P, Sauron B, Schuller E, et al. Serum and CSF humoral immunity in Guillain-Barré's syndrome: clinical correlations. *J Neurol Sci* 1987;80:129-142.
29. Amundson DE, Goodman JG. Hodgkin's disease in association with Guillain-Barré syndrome: case report. *Military Medicine* 1983;148:512-513.

30. Andersson T, Siden A. A clinical study of the Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 1982;66:316-327.
31. Annotation. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1960;2:84.
32. Antoine JC, Michel D, Lepetit JC, et al. Sous-populations lymphocytaires du sang et du liquide céphalo-rachidien dans les polyradiculonévrites aiguës. *Rev Neurol* 1985;141:740-743.
33. Antoine JC, Michel D, Lamelin JP, et al. Cerebrospinal fluid and serum immune complexes in acute inflammatory polyneuritis. *Acta Neurol Scand* 1986;73:477-480.
34. Antony JH, Pollard JD, McLeod JG. Effect of plasmapheresis on the course of experimental allergic neuritis in rabbits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:1124-1128.
35. Arnason BG, Asbury AK. Idiopathic polyneuritis after surgery. *Arch Neurol* 1968;18:500-507.
36. Arnason BGW, Winkler GF, Hadler NM. Cell-mediated demyelination of peripheral nerve in tissue culture. *Lab Invest* 1969;21:1-10.
37. Arnason BGW. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies. In: 3:2050-2100.
38. Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. *Medicine* 1969;48:173-215.
39. Asbury AK, Arnason BGW, Karp HR, et al. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978;3:565-566.
40. Asbury AK. The swine flu incident revisited. *Ann Neurol* 1984;16:513-514.
41. Atwal AJ, Smith BH, Dickenson ES. Pseudo-internuclear ophthalmoplegia in polyneuritis. *Arch Neurol* 1976;33:457.
42. Austin JH. Observations on the syndrome of hypertrophic neuritis (the hypertrophic interstitial radiculoneuropathies). *Medicine* 1956;35:187-237.
43. Bachman DS, Paulson GW, Mendell JR. Acute inflammatory polyradiculoneuropathy following Hymenoptera stings. *JAMA* 1982;247:1443-1445.
44. Baier S, Zimmeth M. Bed number ten. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1986.
45. Bak P. Guillain-Barré syndrome in a Danish county. *Neurology* 1985;35:207-211.
46. Baker AB. Guillain-Barré's disease (encephalo-myelo-radculitis). A review of 33 cases. *Journal-Lancet* 1943;63:384-388.
47. Bale JF, Rote NS, Bloomer LC, et al. Guillain-Barré like polyneuropathy after renal transplant: possible association with cytomegalovirus infection. *Arch Neurol* 1980;37:784.
48. Baoxun Z, Yinchang Y, Huifen H, et al. Acute polyradiculitis (Guillain-Barré syndrome): an epidemiological study of 156 cases observed in Beijing. *Ann Neurol* 1981;9(suppl):146-148.
49. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein and Skin changes: the POEMS syndrome. *Medicine* 1980;59:311-322.
50. Barontini F, Sita D. The nosological position of Fisher's syndrome (ophthalmoplegia, ataxia, areflexia). *J Neurol* 1983;229:33-44.
51. Barré JA. Considérations diverses sur le syndrome de polyradiculonévrite avec dissociation albumino-cytologique. *J Belge Neurol Psychiatr* 1938;38:314-322.
52. Barré JA. Association de déficit central au déficit de type périphérique dans le syndrome polyradiculo-névrite avec dissociation albumino-cytologique. *Rev Neurol* 1943;2:251-252.
53. Beale EO, Miller MT. The Guillain-Barré syndrome. A review of admissions to an intensive care unit over 8 years. *S Afr Med J* 1985;67:10-12.
54. Beghi E, Kurland LT, Mulder DW, et al. Guillain-Barré syndrome. Clinicoepidemiologic features and effect of influenza vaccine. *Arch Neurol* 1985;42:1053-1057.
55. Behan PO, Lowenstein LM, Stilmant M, et al. Landry-Guillain-Barré syndrome and immune-complex nephritis. *Lancet* 1973;1:850-854.
56. Behan PO, Harrington H, Sekoni G. Papilloedema in the Landry-Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 1981;20:62-63.
57. Behar R, Penny R, Powell HC. Guillain-Barré syndrome associated with Hashimoto's thyroiditis. *J Neurol* 1986;233:233-236.

58. Beller K, Keller W. Zur Aetiologie akutendzündlicher Erkrankungen des Zentralnervensystems, im besonderen der Poliomyelitis. *Klin Wochenschr* 1949;27:422-430.
59. Bendel CJA, Herpen G van. Elektrocardiografische T-top-afwijkingen bij gezonde jonge mannen zonder aantoonbare hartafwijkingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124:1492-1496.
60. Bergamini L, Durelli L, Delsedime M, et al. Therapeutic problems in the management of Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol* 1984;6:40-44.
61. Berman AT, Lloyd T. The Guillain-Barré syndrome in children. Orthopedic management and patterns of recovery. *Clin Orthop* 1976;116:61-65.
62. Bernard KW, Smith PW, Kader FJ, et al. Neuroparalytic illness and human diploid cell rabies vaccine. *JAMA* 1982;248:3136-3138.
63. Bezwoda WR, Fritz V, Reef HE, et al. Treatment of acute post-infective polyneuropathy by means of plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 1984;69:112-119.
64. Biemond A. Diagnostiek en therapie van ruggemergs- en periphere zenuwziekten. Ed 4. Amsterdam: Broekman en de Meris, 1958:297-314.
65. Billard C, Ponsot G, Lyon G, et al. Polyradiculonévrites aiguës de l'enfant. *Arch Fr Pédiatr* 1979;36:149-161.
66. Blanc PL, Thomas L, Holzapfel L, et al. Entrainement électrosystolique endo-cavitaire temporaire au cours d'un syndrome de Guillain et Barré. *Nouv Presse Med* 1978;7:123.
67. Blanco K, Cuomo N. From the other side of the bedrail: a personal experience with Guillain-Barré syndrome. *J Neurosurg Nurs* 1983;15:355-359.
68. Blau I, Casson I, Lieberman A, et al. The not-so-benign Miller Fisher syndrome. *Arch Neurol* 1980;37:384-385.
69. Bogaert L van, Philips F, Radermecker MA, et al. Essai sur un groupe épidémique de cas de polyradiculo- névrite avec dissociation albumino- cytologique du liquide céphalo-rachidien (type de Guillain et Barré) chez l'enfant et chez l'adulte. *J Belge Neurol Psychiatr* 1938;38:151-211.
70. Bolten GC. Twee gevallen van verlamming van Landry. *Ned Tydschr Geneesk* 1910;25:1884-1892.
71. Boonstra AM. Het effect van laagfrequente elektrostimulatie op de gedenerveerde spier. Dissertatie. Groningen: van Denderen BV, 1984.
72. Bornstein B. Considerations on the Guillain-Barré syndrome. In: J Chorobski, Ed. *Neurological problems*. Oxford: Pergamon, 1967:377-386.
73. Bosmans JC, Dijkstra PK. Het syndroom van Guillain, Barré en Strohl en het fysiotherapeutisch aspect van de behandeling. *Ned Tijdschr Fysiother* 1982;92:296-297.
74. Boudin G. Les polyradiculonévrites généralisées avec dissociation albumino-cytologique. Paris: Librairie Maloine, 1936:9-26.
75. Bowes D. The doctor as patient: an encounter with Guillain-Barré syndrome. *Can Med Assoc J* 1984;131:1343-1348.
76. Bradford JR, Bashford EF, Wilson JA. Acute infective polyneuritis. *Q J Med* 1918;12:88-103.
77. Brashaer HR, Bonnin JM, Login IS. Encephalomyeloneuritis simulating Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985;35:1146-1151.
78. Bredin CP. Guillain-Barré syndrome: the unsolved cardiovascular problems. *Ir J Med Sci* 1977;146:273-279.
79. Breman JG, Hayner NS. Guillain-Barré syndrome and its relationship to swine influenza vaccination in Michigan, 1976- 1977. *Am J Epidemiol* 1984;119:880-889.
80. Brettell RP, Gross M, Legg NJ, et al. Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. *Lancet* 1978;2:1100.
81. Brown MJ, Rosen JL, Lisak RP. Demyelination in vivo by Guillain-Barré syndrome and other human serum. *Muscle Nerve* 1987;10:263-271.
82. Brown WF, Feasby TE. Conduction block and denervation in Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1984;107:219-239.
83. Brown WF, Feasby TE. Sensory evoked potentials in Guillain-Barré polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:288-291.

84. Brumback RA. Failure of oral versus parenteral corticosteroids in a case of acute inflammatory polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome). *Aust NZJ Med* 1980;10:224-226.
85. Buchsbaum HW, Gallo AE. Polyneuritis, papilledema and lumboperitoneal shunt. *Arch Neurol* 1969;21:253-257.
86. Buzzard F. On the pathology and bacteriology of Landry's paralysis. *Brain* 1903;26:94-119.
87. Carne CA, Adler MW. Neurological manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Br Med J* 1986;293:462-463.
88. Carroll WM, Mastaglia FL. Ocular motor involvement in post-infective polyneuropathy. *Clin Exp Neurol* 1977;14:66-74.
89. Carroll WM, Mastaglia FL. „Locked in coma” in postinfective polyneuropathy. *Arch Neurol* 1979;36:46-47.
90. Casamajor L. Acute ascending paralysis among troops. *Arch Neurol Psychiatr* 1919;2:605-620.
91. Caspers H, Speckmann EJ. Allgemeine Physiologie der Erregungsbildung und Erregungsübertragung im peripheren vegetativen Nervensystem. In: PA Sturm, W Birkmayer, Eds. *Klinische Pathologie des vegetativen Nervensystems, Band 1*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1976:220-261.
92. Castaigne P, Brunet P, Nouailhat F. Enquête clinique sur les polyradiculonévrites inflammatoires en France. *Rev Neurol* 1966;115:849-872.
93. Chhuttani PN, Chawla LS, Chugh KS, et al. Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome in India. *J Neurol Sci* 1968;7:581-592.
94. Clague JE, McMillan RR. Backache and the Guillain-Barré syndrome. *Br Med J* 1986;293:325-326.
95. Cocito D, Durelli L, Bergamini L. The treatment of Guillain-Barré syndrome. A comparison between steroid and plasmapheresis. *Acta Neurol* 1986;7:129-137.
96. Cohen BA, Crouch RH, Thompson SN. Electromyographic biofeedback as a physical therapeutic adjunct in Guillain-Barré syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1977;58:582-584.
97. Collard M, Mathe JF, Guihenneuc P, et al. Syndrome de Fisher. Origine périphérique ou centrale. *Rev Neurol* 1975;134:325-339.
98. Consensus conference. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *JAMA* 1986;256:1333-1337.
99. Constant OC, Bentley CC, Denman AM, et al. The Guillain-Barré syndrome following *Campylobacter* enteritis with recovery after plasmapheresis. *J Infect* 1983;6:89-91.
100. Cook SD, Dowling PC, Murray MR, et al. Circulating demyelinating factors in acute idiopathic polyneuropathy. *Arch Neurol* 1971;24:136-144.
101. Cook SD, Dowling PC. The role of autoantibody and immune complexes in the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981;9(suppl):70-79.
102. Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy PGE, et al. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 1987;21:32-40.
103. Couchot J, Pennaforte F, Leroux B, et al. Syndrome de Guillain-Barré au décours d'une varicelle. *Nouv Presse Med* 1978;7:47.
104. Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Brice J. Electrocardiographic changes and their prognostic significance in subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:755-759.
105. Dagnelie J. Remarques sur quelques observations de polyradiculonévrites avec dissociation albumino-cytologique et à évolution favorable. *J Belge Neurol Psychiatr* 1938;38:282-306.
106. Dalakas MC, Engel K. Chronic relapsing (dysimmune) polyneuropathy: pathogenesis and treatment. *Ann Neurol* 1981;9(suppl):134-145.
107. Dalakas MC. Chronic idiopathic ataxic neuropathy. *Ann Neurol* 1986;19:545-554.
108. Dalos NP, Borel C, Hanley DF. Cardiovascular autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1988;45:115-117.
109. Daube, Kelly JJ, Martin RA. Facial myokimia with polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1979;29:662-669.
110. Davidson DL, Jellinek EH. Hypertension and papilloedema in the Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:144-148.

111. Davies B. Adrenergic receptors in autonomic failure. In: Sir R Bannister, Ed. *Autonomic failure*. Oxford: Oxford University Press, 1983:175-200.
112. Dechaume J. Polynévrite infectieuse ou schwannite à virus neurotrope. *Rev Neurol* 1932;1:403-412.
113. Dehaene I, Martin JJ, Geens K, et al. Guillain-Barré syndrome with ophthalmoplegia: clinicopathologic study of the central and peripheral nervous systems, including the oculomotor nerves. *Neurology* 1986;36:851-854.
114. Dehen H, Boulu P, Fenelon G, et al. Neuropathie périphérique type polyradiculonévrite inflammatoire au cours d'anomalies immunitaires évoquant le syndrome d'immunodéficit acquis. *Presse Med* 1985;14:226.
115. Dejerine J, Goetz. Note sur un cas de paralysie ascendante aiguë. *Arch Physiol* 1876;8:312-317.
116. Dejerine J. Recherches sur les lésions du système nerveux dans la paralysie ascendante aiguë. These de Paris, no 72, 1879. In: 200.
117. Denny-Brown DE. The changing patterns of neurologic medicine. *N Engl J Med* 1952;246:839-846.
118. Derakshan I, Lotfi J, Kaufman B. Ophthalmoplegia, ataxia and hyporeflexia (Fisher's syndrome). *Eur Neurol* 1979;18:361-366.
119. Devathasan G, Tong HI, Wong PK. Lasègue's sign. An important bedside diagnostic sign in acute polyradiculopathy (Guillain-Barré syndrome). *Singapore Med J* 1979;20:290-292.
120. Dick DJ, Raman D. The Guillain-Barré syndrome following gold therapy. *Scand J Rheumatol* 1982;11:119-120.
121. Donofrio PD, Tandau R, Albers JW. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1985;8:321-327.
122. Donofrio PD, Wilbourn AJ, Albers JW, et al. Acute arsenic intoxication presenting as a Guillain-Barré like syndrome. *Muscle Nerve* 1987;10:114-120.
123. Dowling PC, Menonna JP, Cook SD. Guillain-Barré syndrome in greater New York - New Jersey. *JAMA* 1977;238:317-318.
124. Dowling PC, Bosch VV, Cook SD. Possible beneficial effect of high-dose intravenous steroid therapy in acute demyelinating disease and transverse myelitis. *Neurology* 1980;30(suppl):33-36.
125. Dowling PC, Cook SD. Role of infection in Guillain-Barré syndrome: laboratory confirmation of herpesviruses in 41 cases. *Ann Neurol* 1981;9 (suppl):44-55.
126. Dowling PC, Bosch VV, Cook SD, et al. Serum immunoglobulins in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1982;57:435-440.
127. Dowling PC, Blumberg BM, Cook SD. Guillain-Barré syndrome. In: 15:Vol 51, 1987:239-262.
128. Draganescu S, Claudian J. Sur un cas de radiculonévrite curable (syndrome de Guillain et Barré) apparue au cours d'une ostéomyélite du bras. *Rev Neurol* 1927;2:517-521.
129. Dubois-Dalq M, Buyse M, Buyse G, et al. The action of Guillain-Barré syndrome serum on myelin. *J Neurol Sci* 1971;13:67-83.
130. Duménil L. Paralysie périphérique du mouvement et du sentiment portant sur les quatre membres. *Gaz Hebd Med* 1864;1:203. In: 482.
131. Durocher A, Servais B, Caridroit M, et al. Autonomic dysfunction in the Guillain-Barré syndrome. Hemodynamic and neurobiochemical studies. *Intens Care Med* 1980;6:3-6.
132. Durward WF, Burnett AK, Watkins R, et al. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Br Med J* 1981;238:794.
133. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621-637.
134. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 1981;10:222-226.
135. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982;11:136-141.
136. Eberle E, Brink J, Azen S, et al. Early predictors of incomplete recovery in children with Guillain-Barré polyneuritis. *J Pediatr* 1975;86:356-359.

137. Eden KV. Possible association of Guillain-Barré syndrome with thrombolytic therapy. *JAMA* 1983;249:2020-2021.
138. Editorial. The pathophysiology of pseudotumor cerebri. An unsolved puzzle. *Arch Neurol* 1984;41:257-258.
139. Eichhorst H. Neuritis acuta progressiva. *Arch pathol Anat* 1876;69:265-285.
140. Eisen A, Humphreys P. The Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1974;30:438-443.
141. Isendrath S, Zimmerman JK, Matthay MA, et al. Guillain-Barré syndrome: psychological aspects of management. *Psychosomatics* 1983;24:465-475.
142. Eisenlohr C. Zur Lehre von der acuten spinalen Paralyse. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1874;5:219-228.
143. Emmons PR, Blume WT, Dushane JW. Cardiac monitoring and demand pacemaker in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1975;32:59-61.
144. Epidemiologische mededeling. Vaccinatie en het syndroom van Guillain-Barré. *Ned Tijdschr Geneesk* 1978;122:1780.
145. Everts WH. The Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome. *Dis Nerv Syst* 1956;17:249-254.
146. Fagius J, Osterman PO, Siden A, et al. Guillain-Barré syndrome following Zimeldine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:65-69.
147. Farkkila M, Kinnunen E, Haapanen E, et al. Guillain-Barré syndrome: quantitative measurement of plasma exchange therapy. *Neurology* 1987;37:837-840.
148. Farrell K, Hill A, Chuang S. Papilledema in Guillain-Barré syndrome. A case report. *Arch Neurol* 1981;38:55-57.
149. Feasby TE, Hahn AF, Gilbert JJ. Passive transfer studies in Guillain-Barré polyneuropathy. *Neurology* 1982;32:1159-1167.
150. Feasby TE, Brown WF, Gilbert JJ, et al. The pathological basis of conduction block in human neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:239-244.
151. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1986;109:1115-1126.
152. Feit H, Tindall RSH, Glasberg M. Sources of error in the diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1982;5:111-117.
153. Fisher JR. Guillain-Barré syndrome following organophosphate poisoning. *JAMA* 1977;238:1950-1951.
154. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255:57-65.
155. French Cooperative group. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753-761.
156. Furtado D. Pathogénie du syndrome de Guillain-Barré. In: *IVe Congrès Neurologique International vol II*. Paris: Masson et Cie, 1949:114-115.
157. Gamstorp I. Encephalo-myelo-radiculo-neuropathy: involvement of the CNS in children with Guillain-Barré-Strohl syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1974;16:654-658.
158. Gashi F, Kenrick MM. Guillain-Barré syndrome: review of the literature, case presentation, and psychiatric management. *South Med J* 1975;68:1524-1528.
159. Geczy C, Raper R, Roberts IM, et al. Macrophage procoagulant activity as a measure of cell-mediated immunity to P2 protein of peripheral nerves in the Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1985;9:179-191.
160. Gerken G, Trautmann F, Kohler H, et al. Rare association of Herpes Simplex virus IgM-specific antibodies and Guillain-Barré syndrome successfully treated with plasma exchange and immunosuppression. *Klin Wochenschr* 1985;63:468-474.
161. Gibbels E, Toyka KV, Borberg H, et al. Plasmaaustauschbehandlung bei chronischen Polyneuritiden vom Typ Guillain-Barré. *Nervenarzt* 1986;57:129-139.
162. Gilliatt RW. Acute compression block. In: Sumner AJ, Ed. *The physiology of peripheral nerve disease*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1980:287-315.
163. Gilliatt RW, Harrison MJG. Nerve compression and entrapment. In: Asbury AK, Gilliatt RW Eds. *Peripheral nerve disorders*. London: Butterworths, 1985:243-286.

164. Glikmann G, Svechag SE, Hansen E, et al. Soluble immune complexes in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. *Acta Neurol Scand* 1980;61:333-343.
165. Godt P, Mager J. Postoperative Polyradikulitis. Bericht über vier Fälle. *Nervenarzt* 1977;48:35-39.
166. Goldschmidt B, Menonna J, Fortunato J, et al. Mycoplasma antibody in Guillain-Barré syndrome and other neurological disorders. *Ann Neurol* 1980;7:108-112.
167. Goodall JAD, Kosmidis JC, Geddes AM. Effect of corticosteroids on course of Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1974;1:524.
168. Gordon SL, Morris WT, Stoner MA, et al. Residua of Guillain-Barré polyneuritis in children. *J Bone Joint Surg* 1977;59:193-197.
169. Gorodezky C, Varela B, Castro-Escobar LE, et al. HLA-DR antigens in mexican patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1983;4:1-7.
170. Goulon M, Nouailhat F, Babinet P, et al. La dysautonomie des polyradiculonévrites aiguës primitives. *Rev Neurol* 1975;131:95-119.
171. Goulon M, Gajdos Ph. Neuromuscular diseases: Guillain-Barré syndrome. In: Ledingham I McA, Ed. Recent advances in intensive therapy. Edinburgh: Churchill Livingstone 1977:164-168.
172. Goust JM, Chenais F, Carneio JE, et al. Abnormal T cell subpopulations and circulating immune complexes in the Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *Neurology* 1978;28:421-425.
173. Govaerts P. Le syndrome de polyradiculite avec hyperalbuminose massive et xanthochromie du liquide céphalo-rachidien. *Scalpel* 1924;77:985. In: 200.
174. Gowers WR. In: 4:91-104 en 275-280.
175. Gracey DR, McMichan JD, Divertie MB, et al. Respiratory failure in Guillain-Barré syndrome: a 6-year experience. *Mayo Clin Proc* 1982;57:742-746.
176. Graves RJ. Clinical lectures on the practice of medicine. Ed 2. Dublin: Fannin and Co, 1848. In: 482.
177. Green D. Infectious polyneuritis and professor Andre Strohl. A historical note. *N Engl J Med* 1962;267:821-822.
178. Greenland P, Griggs RC. Arrhythmic complications in the Guillain-Barré syndrome. *Arch Intern Med* 1980;140:1053-1055.
179. Greenwood RJ, Newsom-Davis J, Hughes RAC, et al. Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984;1:877-879.
180. Griswold K, McKenna Guanci M, Ropper AH. An approach to the care of patients with Guillain-Barré syndrome. *Heart Lung* 1984;13:66-72.
181. Grose C, Henle W, Henle G, et al. Primary Epstein-Barr-virus infections in acute neurologic diseases. *N Engl J Med* 1975;292:392-395.
182. Gross MLP, Legg NJ, Lockwood MC, et al. The treatment of inflammatory polyneuropathy by plasma exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:675-679.
183. Gross MLP, Craggs RI, King RHM, et al. The treatment of experimental allergic neuritis by plasma exchange. *J Neurol Sci* 1983;61:149-160.
184. Gruener G, Bosch P, Strauss RG, et al. Prediction of early beneficial response to plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1987;44:295-298.
185. Gubler A. Des paralysies dans leurs rapports avec les maladies aiguës, et spécialement des paralysies asthéniques, diffuses, des convalescents. *Arch Gen Med* 1860;6e serie vol 1:535-548.
186. Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1916;40:1462-1470.
187. Guillain G, Alajouanine Th, Perisson. Sur le syndrome de radiculo-névrite aiguë curable avec dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien. *Rev Neurol* 1925;1:492-496.

188. Guillain G. Sur un cas de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Guérison complète mais persistance des réflexes tendineux; ses conséquences pour les diagnostics d'avenir. *Rev Neurol* 1936;1:799-800.
189. Guillain G. Radiculoneuritis with acellular hyperalbuminosis of the cerebrospinal fluid. *Arch Neurol Psychiatr* 1936;36:975-990.
190. Guillain G, Barré JA. Quelques remarques sur notre „Syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire“. *Rev Neurol* 1936;68:573-582.
191. Guillain G. Synthèse générale de la discussion. *J Belge Neurol Psychiatr* 1938;38:323-329.
192. Guillain G. Le syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose de liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. In: Guillain G, Ed. *Etudes neurologiques, huitième série*. Paris: Masson et Cie, 1939.
193. Guillain G. Considérations sur le syndrome de Guillain et Barré. *Ann Med* 1953;54:81-149.
194. Haberman S, Benjamin B, Capildeo R, et al. North West Thames registry of neurological disease. *J R Soc Med* 1982;75:443-449.
195. Hall JB, Wood LDH. Liberation of the patient from mechanical ventilation. *JAMA* 1987;257:1621-1628.
196. Harrison BM, Hansen LA, Pollard JD, et al. Demyelination induced by serum from patients with Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1984;15:163-170.
197. Harrison MJ. PEEP and CPAP. *Br Med J* 1986;292:643.
198. Hartung HP, Schwenke Ch, Bitter-Suermann D, et al. Guillain-Barré syndrome: activated complement components C3a and C5a in CSF. *Neurology* 1987;37:1006-1009.
199. Hausmanowa-Petrusewicz I, Emeryk B, Rowinska-Marcinska K, et al. Nerve conduction in the Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 1979;220:169-184.
200. Haymaker W, Kernohan JW. The Landry-Guillain-Barré syndrome. *Med* 1949;28:59-141.
201. Heinrich D, Muller W. Focal myocardial necrosis in cases of increased intracranial pressure. *Eur Neurol* 1974;12:369-376.
202. Heller GL, de Jong RN. Treatment of the Guillain-Barré syndrome. Use of corticotropin and glucocorticoids. *Arch Neurol* 1963;8:179-193.
203. Heller J, Vogel S. No laughing matter. New York: GP Putnam's sons, 1986.
204. Hemachudha T, Phanuphak P, Johnson RT, et al. Neurologic complications of Semple-type rabies vaccine. *Neurology* 1987;37:550-556.
205. Heni N, Beck U, Enders G, et al. Polyneuroradikulitis Guillain Barré- und Fisher-Syndrom bei akuter Cytomegalie-Infektion.. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1976;222:305-314.
206. Henschel EO. The Guillain-Barré syndrome, a personal experience. *Anesthesiol* 1977;47:228-231.
207. Henze T, Prange HW, Ritter G. Vegetative Funktionsstörungen bei schwer verlaufender Polyradikulitis Guillain-Barré-Strohl. *Dtsch Med Wschr* 1986;111:1050-1054.
208. Hewer RL, Hilton PJ, Crampton Smith A, et al. Acute polyneuritis requiring artificial respiration. *Quat J Med* 1968;147:479-491.
209. Hochman MS, Kobetz SA, Handwerker JV. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1982;11:322-323.
210. Hogg JE, Kobrin DE, Schoenberg BS, et al. The Guillain-Barré syndrome epidemiologic and clinical features. *J Chronic Dis* 1979;32:227-231.
211. Holmes G. Acute febrile polyneuritis. *Br Med J* 1917;2:37-39.
212. Hoogstraten MC, de Jager AEJ, van den Berg HM, et al. Polyneuropathy and benign monoclonal gammopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1983;85:101-111.
213. opkins AP, Morgan-Hughes JA. The effect of local pressure in diphtheric neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;32:614-623.
214. Hughes RA. Acute inflammatory polyneuropathy. *Br J Hosp Med* 1978;20:688-693.
215. Hughes RACH, Newsom-Davis JM, Perkin GD, et al. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750-755.
216. Hughes RACH, Gray IA, Kadlubowski M. Immune responses in experimental allergic neuritis (EAN). *Neurology* 1980;30:408.

217. Hughes RAC, Kadlubowski M, Hufschmidt A. Treatment of acute inflammatory polyneuropathy. *Ann Neurol* 1981;9(suppl):125-133.
218. Hughes RAC, Kadlubowski M, Gray IA, et al. Immune responses in experimental allergic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:565-569.
219. Hughes RACH, Aslan S, Gray IA. Lymphocyte subpopulations and suppressor cell activity in acute polyradiculoneuritis (Guillain-Barré syndrome). *Clin Exp Immunol* 1983;51:448-454.
220. Hughes R. Experimental allergic neuritis and Guillain-Barré syndrome. In: Padberg G, red. *Neuro-immunologie, Boerhaavekursus* 1984:97-104.
221. Hughes RAC, Gray IA, Gregson NA, et al. Immune responses to myelin antigens in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1984;6:303-312.
222. Hughes RAC. Plasma exchange in the Guillain-Barré syndrome (editorial). *Lancet* 1984;2:1312-1313.
223. Hunt D, McRae C, Zapf P. Electrocardiographic and serum enzyme changes in subarachnoid hemorrhage. *Am Heart J* 1969;4:479-488.
224. Hunt D, Gore I. Myocardial lesions following experimental hemorrhage. Prevention with propranolol. *Am Heart J* 1972;83:232-236.
225. Hurwitz ES, Holman RC, Nelson DB, et al. National surveillance for Guillain-Barré syndrome: January 1978-March 1979. *Neurology* 1983;33:150-157.
226. Ince LP, Leon MS. Biofeedback treatment of upper extremity dysfunction in Guillain-Barré syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67:30-33.
227. Iqbal A, Oger JF, Arnason BGW. Cell-mediated immunity in idiopathic polyneuritis. *Ann Neurol* 1981;9(suppl):65-70.
228. Jackson J. On a peculiar disease resulting from the use of ardent spirits. *N Engl J Med Surg* 1822;11:351. In: 482.
229. Jager AEJ de, The TH, Smit-Sibinga CTh, et al. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Br Med J* 1981;283:794-795.
230. Jager AEJ de, The TH, Smit-Sibinga CTh, et al. Plasma exchange in five patients with acute Guillain-Barré syndrome. *Int J Artif Organs* 1981;4:230-233.
231. Jager AEJ de, Meinesz AF. Acid maltase deficiency: treatment of respiratory insufficiency with cuirass respirator. *J Neurol* 1983;230:105-110.
232. Jager AEJ de, Hylkema BS, Ebels EJ, et al. Respiratory failure as a presenting symptom in spinal muscular atrophy. *Clin Neurol Neurosurg* 1984;86:62.
233. Jager AEJ de, Lambregts PCLA, Op de Coul AAW. Cardiovascular disturbances in the Guillain-Barré syndrome. *J Auton Nerv Syst* 1986;12(suppl):429-434.
234. Jager AEJ de. Sereuze ontsteking van het middenoor. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131:415.
235. Jamal GA, MacLeod WN. Electrophysiologic studies in Miller Fisher syndrome. *Neurology* 1984;34:685-688.
236. Jefferson D, Neary D, Eames RA. Renaut body distribution at sites of human peripheral nerve entrapment. *J Neurol Sci* 1981;49:19-29.
237. Johnson RH, Lambie DG, Spalding JMK. Neurogenic abnormalities of the heart. In: Johnson, Lambie, Spalding Eds. *Neurocardiology*. London, WB Saunders Comp, 1984.
238. Julien J, Vital C, Aupy G, et al. Guillain-Barré syndrome and Hodgkin's disease. *J Neurol Sci* 1980;45:23-27.
239. Kaeser HE. Klinische und elektromyografische Verlaufsuntersuchungen beim Guillain-Barré-Syndrom. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiat* 1964;94:278-286.
240. Kaldor J, Speed BR. Guillain-Barré syndrome and *Campylobacter jejuni*: a serological study. *Br Med J* 1984;288:1867-1870.
241. Kamper AL, Andersen JT. Reversible bladder denervation in acute polyradiculitis. *Scand J Urol Nephrol* 1982;16:291-293.
242. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, et al. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination. *JAMA* 1982;248:698-700.

243. Kaplan JE, Greenspan JR, Bomgaars M, et al. Simultaneous outbreaks of Guillain-Barré syndrome and Bell's palsy in Hawaii in 1981. *JAMA* 1983;250:2635-2640.
244. Kaplan JE, Schonberger LB, Hurwitz, et al. Guillain-Barré syndrome in the United States 1978-1981: additional observations from the national surveillance system. *Neurology* 1983;33:633-637.
245. Kaplan JE, Poduska PJ, McIntosh GC, et al. Guillain-Barré syndrome in Larimer county, Colorado: a high-incidence area. *Neurology* 1985;35:581-584.
246. Karni Y, Archdeacon L, Mills KR, et al. Clinical assesment and physiotherapy in Guillain-Barré syndrome. *Physiotherapy* 1984;70:288-292.
247. Kashiura K, Yabuki S. Cold-induced dysaesthesia in acute idiopathic polyneuritis. *J Neurol* 1987;235:53-55.
248. Kaslow RA, Sullivan-Bolyai JZ, Hafkin B, et al. HLA antigens in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1984;34:240-242.
249. atznelson D, Gross S. Guillain-Barré syndrome following the use of thiabendazole. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:791-792.
250. Kaye MP, McDonald RH, Randall WC. Systolic hypertension and subendocardial hemorrhages produced by electrical stimulation of the stellate ganglion. *Circulation Res* 1961;9:1164-1170.
251. Keane JR. Tonic pupils with acute ophthalmoplegic polyneuritis. *Ann Neurol* 1977;2:393-396.
252. Keenlyside RA, Schonberger LB, Bregman DJ, et al. Fatal Guillain-Barré syndrome after the national influenza immunization program. *Neurology* 1980;30:929-933.
253. Kelley RE, Daroff RB, Sheramata WA, et al. Unusual effects of metrizamide lumbar myelography. *Arch Neurol* 1980;37:588-589.
254. Kennard C, Newland AC, Ridley A. Treatment of the Guillain-Barré syndrome by plasma exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:847-850.
255. Kennedy RH, Danielson MA, Mulder DW, et al. Guillain-Barré syndrome. A 42 year epidemiologic and clinical study. *Mayo Clin Proc* 1978;53:93-99.
256. Kimura J. Proximal versus distal slowing of motor nerve conduction velocity in the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978;3:344-350.
257. Klingon GH. The Guillain-Barré syndrome associated with cancer. *Cancer* 1965;18:157-163.
258. Kogan BA, Solomon MH, Diokno AC. Urinary retention secondary to Landry- Guillain-Barré syndrome. *J Urol* 1981;126:643-644.
259. Kolmel HW, Beck-Mannagetta. Intrakranielle Drucksteigerung und Stauungspapille bei Polyradikulitis. *Nervenarzt* 1981;52:460-463.
260. Korn-Lubetzki I, Abramsky O. Acute and chronic demyelinating inflammatory polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 1986;43:604-608.
261. Koski CL, Gratz E, Sutherland J, et al. Clinical correlation with anti- peripheral-nerve myelin antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1986;19:573-577.
262. Krone A, Reuther P, Fuhrmeister U. Autonomic dysfunction in polyneuropathies *J Neurol* 1983;230:111-121.
263. Kruger H. Landry-Guillain-Barré-Syndrom mit oligoklonaler Gammopathie. *Nervenarzt* 1978;49:97-100.
264. Kunst H, Grosser KD. Das Elektrokardiogramm bei idiopathischen Polyneuritiden. *Dtsch Med Wschr* 1974;99:1350-1354.
265. Kurland LT, Wiederholt WC, Kirkpatrick JW, et al. Swine influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome. Epidemic or artifact? *Arch Neurol* 1985;42:1089-1090.
266. Kussmaul A. Zwei Fälle von paraplegie mit tödtlichem Ausgange ohne anatomisch nachweisbare oder toxische Ursache. Heidelberg, 1859. In: 489.
267. Lambert EH, Mulder DW. Nerve conduction in the Guillain-Barré syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964;17:86.
268. Lambregts PCLA, Op de Coul AAW. Hartritme stoornissen bij het syndroom van Guillain-Barré-Strohl. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129:260-264.

269. Lancereaux E. Note relative à un cas de paralysie saturnine avec altération des cordons nerveux et des muscles paralysés. *Gaz Med Paris* 1862;17:709. In: 482.
270. Landry JBO. Note sur la paralysie ascendante aiguë. *Gaz Hebd Med Chir* 1859;6:472-474 en 486-488. In: 10.
271. Larsen JP, Kvale G, Nyland H. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome in the county of Hordaland, Western Norway. *Acta Neurol Scand* 1985;71:43-47.
272. Lassen HC, Fog M. Acute polyradiculitis. *Acta Med Scand* 1943;115:117-121.
273. Lassen HCA. The management of respiratory and bulbar paresis in poliomyelitis. In: *Polio-myelitis. World Health Organisation Monograph Series no 26. Geneva: 1955:157-211.*
274. Latovitzki N, Sucia-Foca N, Penn AS, et al. HLA typing and Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1979;29:743-745.
275. Laufer J, Passwell J, Keren G, et al. Raised plasma renin activity in the hypertension of the Guillain-Barré syndrome. *Br Med J* 1981;282:1272-1273.
276. Laville M, Blanc PL, Robert D, et al. Complexes immuns circulants au cours des polyradiculonévrites. *Nouv Presse Med* 1981;10:3825-3829.
277. Lavy S, Yaar I, Melamed E, et al. The effect of acute stroke on cardiac functions as observed in an intensive stroke care unit. *Stroke* 1974;5:775-780.
278. Leibowitz S, Hughes RAC. Experimental allergic neuritis, human acute polyradiculoneuritis and related disorders. In: 8:101-130.
279. Leneman F. The Guillain-Barré syndrome. *Arch Intern Med* 1966;118:139-144.
280. Lesser RP, Hauser A, Kurland LT, et al. Epidemiologic features of the Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1973;23:1269-1272.
281. Leyden E von, Goldschneider. Die Erkrankungen des Rückenmarkes und der Medulla oblongata. Wien: Alfred Holder, 1897:440-447.
282. Lichtenfeld P. Autonomic dysfunction in the Guillain-Barré syndrome. *Am J Med* 1971;50:772-780.
283. Link H. Demonstration of oligoclonal immunoglobulin G in Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 1975;52:111-120.
284. Lipowski ZJ. Delirium: acute brain failure in man. Springfield: ChC Thomas, 1980.
285. Lisak RP, Mitchell M, Zweiman B, et al. Guillain-Barré syndrome and Hodgkin's disease: three cases with immunological studies. *Ann Neurol* 1977;1:72-78.
286. Lisak RP, Zweiman B, Guerrero F, et al. Circulating T-cell subsets in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1985;8:93-101.
287. Littlewood R, Bajada S. Successful plasmapheresis in the Miller Fisher syndrome. *Br Med J* 1981;282:778.
288. Löffel NB, Mumenthaler M, Lutschg J. Die Prognose des Landry-Guillain-Barré-Strohl Syndroms im Erwachsenenalter. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1977;45:279-292.
289. Löffel NB, Rossi LN, Mumenthaler M, et al. The Landry-Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1977;33:71-79.
290. Lopez F, Lopez JH, Holguin H, et al. An outbreak of acute polyradiculoneuropathy in Colombia in 1968. *Am J Epidemiol* 1973;98:226-230.
291. Lopez Martinez J, Perez Picono F, Caparros T. Polineuritis aguda infecciosa (síndrome de Guillain-Barré). *Rev Clin Esp* 1976;143:265-270.
292. Low PA, Schmelzer JD, Dyck PJ. Results of endoneural injection of Guillain-Barré serum in Lewis rats. *Mayo Clin Proc* 1982;57:360-364.
293. Low PA, Schmelzer J, Dyck PJ, et al. Endoneurial effects of sera from patients with acute inflammatory polyradiculoneuropathy: electrophysiologic studies on normal and demyelinated rat nerves. *Neurology* 1982;32:720-724.
294. Low PA, Dyck PJ, Lambert EH, et al. Acute panautonomic neuropathy. *Ann Neurol* 1983;13:412-417.
295. Luyten JAFM, Baart de la Faille-Kuyper EH. The occurrence of IgM and complement factors along myelin sheaths of peripheral nerves. An histochemical study of the Guillain-Barré Syndrome. *J Neurol Sci* 1972;15:219-224.

296. Luyten JAFM, Jong WAC de, Demel RA, et al. Peripheral nerve P2 basic protein and Guillain-Barré syndrome. In vitro demonstration of P2-specific antibody-secreting cells. *J Neurol Sci* 1984;66:209-216.
297. Macias Sanchez R, Lara Toro T. El síndrome de Guillain-Barré en los niños. *Prensa Med Mex* 1976;41:100-105.
298. Macklem PT. Muscular weakness and respiratory function. *N Engl J Med* 1986;314:775-776.
299. Marconi G, Bobbi S, Pizzi A, et al. Plasma exchange in radiculopolyneuropathies. *Int J Artif Organs* 1984;7:301-306.
300. Margairaz A, Emile J. Syndromes polyradiculonévritiques extensifs et techniques de réanimation neuro-respiratoires. *Rev Neurol* 1966;115:873-882.
301. Marie P, Chatelin Ch. Note sur un syndrome de paralysie flasque plus ou moins généralisée avec abolition des réflexes, hyperalbuminose massive et xanthochromie du liquide céphalo-rachidien, évoluant spontanément vers la guérison et de nature indéterminée. *Rev Neurol* 1916;2:564-565.
302. Marks JS, Halpin ThJ. Guillain-Barré syndrome in recipients of A/New Jersey influenza vaccine. *JAMA* 1980;243:2490-2494.
303. Marshall J. The Landry-Guillain-Barré syndrome. *Brain* 1963;86:55-66.
304. Marshall AJ, Rogerson FE. Severe Guillain-Barré syndrome following urethritis with cardiovascular and ophthalmic involvement. *Postgrad Med J* 1975;51:643-645.
305. Martinez-Figueroa A, Hansen S, Ballantyne JA. A quantitative electrophysiological study of acute idiopathic polyneuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:156-161.
306. Masucci EF, Kurtzke JF. Diagnostic criteria for the Guillain-Barré syndrome. An analysis of 50 cases. *J Neurol Sci* 1971;13:483-501.
307. Mateer JE, Gutmann L, Comas CF. Myokymia in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1983;33:374-376.
308. Matsuyama H, Haymaker W. Distribution of lesions in the Landry-Guillain-Barré syndrome, with emphasis on involvement of the sympathetic system. *Acta Neuropath* 1967;8:230-241.
309. McCleave DJ, Fletcher J, Cruden LC. The Guillain-Barré syndrome in intensive care. *Anaesth Intensive Care* 1976;4:46-52.
310. McFarland HR, Heller GL. Guillain-Barré disease complex. *Arch Neurol* 1966;14:196-201.
311. McFarland HR. Polyneuritis cranialis as the sole manifestation of the Guillain-Barré syndrome. *Miss Med* 1976;73:227-229.
312. McIntyre HD, Krouse H. Guillain-Barré syndrome complicating antirabies inoculation. *Arch Neurol Psychiatr* 1949;62:802-808.
313. McKhann GM, Griffin JW. Plasmapheresis and the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1987;22:762-763.
314. McLeod AA, Neil-Dwyer G, Meyer CHA, et al. Cardiac sequelae of acute head injury. *Br Heart J* 1982;47:221-226.
315. McLeod JG, Walsh JC, Prineas JW, et al. Acute idiopathic polyneuritis. *J Neurol Sci* 1976;27:145-162.
316. McLeod JG. Electrophysiological studies in the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981;9(suppl):20-27.
317. McQuillen MP, Gorin FJ. Serial ulnar nerve conduction velocity in normal subjects and in patients with idiopathic polyneuritis. *Neurology* 1968;18:285.
318. Meché FGA van der, Kleyweg RP, Meulstee J. Intravenous gammaglobulin versus plasmapheresis trial in patients with acute Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1987;89:62-63.
319. Meienberg O, Ryffel E. Supranuclear eye movement disorders in Fisher's syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. *Arch Neurol* 1983;40:402-405.
320. Melnick SC. Thirty-eight cases of the Guillain-Barré syndrome: an immunological study. *Br Med J* 1963;1:368-373.
321. Mendell JR, Kissel JT, Kennedy MS, et al. Plasma exchange and prednisone in Guillain-Barré syndrome: a controlled randomized trial. *Neurology* 1985;35:1551-1555.

322. Menonna J, Goldschmidt B, Haidri N, et al. Herpes simplex virus-IgM specific antibodies in Guillain-Barré syndrome and encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1977;56:223-231.
323. Meyers FS. Een geval van Landry'sche paralyse. *Psychiatr Neurol Bladen* 1910;69-78.
324. Miller RG, Albers JW. Predicting outcome in acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1982;32:A79.
325. Millette TJ, Subramony SH, Wee AS, et al. Systemic lupus erythematosus presenting with recurrent acute demyelinating polyneuropathy. *Eur Neurol* 1986;25:397-402.
326. Minderhoud JM, Teelken AW. Cellular hypersensitivity to myelin and muscle tissue in man examined with a direct macrophage migration inhibition test. *Clin Neurol Neurosurg* 1974;77:225-233.
327. Mithen FA, Birchem R, l'Empereur KM, et al. Effects of Guillain-Barré serum in cultures containing only rat Schwann cells and dorsal root ganglion neurons. *Neurology* 1986;36(suppl):305.
328. Molnar GK, Mertsola J, Erkkö M. Guillain-Barré syndrome associated with campylobacter infection. *Br Med J* 1982;285:652.
329. Molnar GK, Stefansson K, Marton LS, et al. Humoral immune response to major myelin proteins in experimental allergic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1984;69(suppl):359-360.
330. Moore P, James O. Guillain-Barré syndrome: Incidence, management and outcome of major complications. *Crit Care Med* 1981;9:549-555.
331. Morley JB, Reynolds EH. Papilloedema and the Landry-Guillain-Barré syndrome. *Brain* 1966;89:205-207.
332. Mulder DW, Lambert EH, Bastron JA, et al. The neuropathies associated with diabetes mellitus. *Neurology* 1961;11:275-284.
333. Naess A. T-lymphocytes in cerebrospinal fluid from patients with neurological diseases. *Eur Neurol* 1979;18:183-188.
334. Nass R, Chutorian A. Dysaesthesias and dysautonomia: a self-limited syndrome of painful dysaesthesias and autonomic dysfunction in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:162-165.
335. Natelson BH. Neurocardiology. *Arch Neurol* 1985;42:179-184.
336. Nécrologie. Georges Guillain. *Rev Neurol* 1961;105:3-8.
337. Negrin P, Fardin P, Perlotto N. Le sequele elettromiografiche nella sindrome di Guillain e Barré. *Riv Neurobiol* 1984;30:229-239.
338. Nelson LH, McLean WT. Management of Landry-Guillain-Barré syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;65(suppl):25-29.
339. Newsum JK, Smith RJ. Intubation for acute respiratory failure in Guillain-Barré syndrome. *JAMA* 1979;242:1650-1651.
340. Newton-John H. Prevention of pulmonary complications in severe Guillain-Barré syndrome by early assisted ventilation. *Med J Aust* 1985;15:444-445.
341. Nixon RA. Quinine sulfate for pain in the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978;4:386-387.
342. Nomura K, Hamaguchi K, Ohno R, et al. Cell-mediated immunity to bovine P2 protein and neuritogenic synthetic peptide in experimental allergic neuritis. *J Neuroimmunol* 1987;15:25-35.
343. Notice nécrologique. J-A Barré. *Rev Neurol* 1967;117:412-415.
344. Nyland H, Naess A. Lymphocyte subpopulations in blood and cerebrospinal fluid from patients with acute Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 1978;17:247-252.
345. Nyland H, Aarli JA. Guillain-Barré syndrome: demonstration of antibodies to peripheral nerve tissue. *Acta Neurol Scand* 1978;58:35-43.
346. Nyland H, Naess A, Skjaerven R. Natural history and prognosis of acute Guillain-Barré syndrome. A follow up study of 160 cases in Western Norway. *Acta Neurol Scand* 1984;69(suppl 98):226-227.
347. Oakley CM. The heart in the Guillain-Barré syndrome (editorial). *Br Med J* 1984;288:94.
348. Oey PL, Fleury P, Hische EAH, et al. Acute intermitterende porfyrie klinisch verlopend als een atypische polyradiculoneuropathie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129:221-223.

349. Oikarinen R. Changes in immune response, demyelination and axonal damage in experimental allergic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1984;69(suppl):365-366.
350. Okuyama H. Mechanism of increase of the cerebrospinal fluid (CSF) protein content in Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurol (Tokyo)* 1975;15:817-826.
351. Ollivier CP. *Traité des maladies de la moelle épinière*. Tome 2. Ed 3. Paris: Mequignon-Marvis Pere et fils, 1837:51-57 en 73-75.
352. Oppenheimer DR, Spalding JMK. Late residua of acute idiopathic polyneuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:978-988.
353. Osler LD, Sidell AD. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1960;262:964-969.
354. Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, et al. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984;2:1296-1299.
355. Osuntokun BO, Agbebi K. Prognosis of Guillain-Barré syndrome in the African: the Nigerian experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:478-483.
356. Pages M, Marty-Double C, Marty R, et al. Polyradiculonévrite au maleate de perhexilline: étude quantimétrique et ultrastructurale. *Sem Hop Paris* 1980;56:1857-1860.
357. Palferman TG, Wright I, Doyle DV, et al. Electrocardiographic abnormalities and autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome. *Br Med J* 1982;284:1231-1232.
358. Parker W, Wilt JC, Dawson JW, et al. Landry-Guillain-Barré syndrome - the isolation of an Echovirus type 6. *Can Med Assoc* 1960;82:813-815.
359. Patte D, Raphael JC, Salmeron M, et al. Variations posturales de la pression artérielle au cours des polyradiculonevrites aiguës primitives. *Ann Med Interne* 1980;131:494-498.
360. Pellegrino Lévi. Contribution à l'étude de la paralysie ascendante aiguë ou extenso-progressive aiguë. *Arch Gener Med* 1865;6e serie vol 1:129-147.
361. Perniola T, Torelli D. Papilledema in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1968;2:919.
362. Persuy Ph, Arnott G, Fortier B, et al. Syndrome de Guillain et Barré d'évolution favorable dans un cas d'infection récente par le virus de l'immunodéficience humaine. *Rev Neurol* 1988;144:32-35.
363. Peterson GW, Miller RG, Albers JW, et al. Prognostic value of electrodiagnosis in acute Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1982;5:555.
364. Phillips MS, Stewart S, Anderson JR. Neuropathological findings in the Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:492-495.
365. Pingleton SK, Harmon GS. Nutritional management in acute respiratory failure. *JAMA* 1987;257:3094-3099.
366. Pleasure DE, Lovelace RE, Duvoisin RC. The prognosis of acute polyradiculoneuritis. *Neurology* 1968;18:1143-1148.
367. Ploeg RJO van der, Oosterhuis HJGH, Reuvekamp J. Measuring muscle strength. *J Neurol* 1984;231:200-203.
368. Ploeg RJO van der, Jager AEJ de. Dynamometry in Guillain-Barré's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1988;90:189.
369. Plum F. Multiple symmetrical polyneuropathy treated with cortisone. *Neurology* 1953;3:661-667.
370. Pollard JD, King RHM, Thomas PK. Recurrent experimental allergic neuritis. An electron microscope study. *J Neurol Sci* 1975;24:365-383.
371. Poser Ch M, Fowler CW. The nosologic situation of the Landry- Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 1963;39:187-201.
372. Poser CM. Criteria for the diagnosis of the Guillain-Barré syndrome. A critique of the NINCDS guidelines. *J Neurol Sci* 1981;52:191-199.
373. Poser CM, Behan PO. Late onset of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1982;3:27-41.
374. Posner JB, Ertel NH, Kossman RJ, et al. Hyponatremia in acute polyneuropathy. *Arch Neurol* 1967;17:530-541.
375. Prineas J. Polyneuropathies of undetermined cause. *Acta Neurol Scand* 1970;46(suppl 44):1-72.
376. Prineas JW, McLeod JG. Chronic relapsing polyneuritis. *J Neurol Sci* 1976;27:427-458.
377. Prineas JW. Pathology of the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981;9(suppl):6-19.

378. Pullen RL, Sodeman WA. Infectious polyneuritis (Guillain-Barré syndrome). *Am J Med Sci* 1946;211:110-122.
379. Raman PT, Taori GM. Prognostic significance of electrodiagnostic studies in the Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39:163-170.
380. Raphael JC. Cooperative French group. Cooperative randomised trial of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Preliminary results. *Ann Med Int* 1984;135:8.
381. Raphael JC, Masson C, Morice V, et al. Le syndrome de Landry-Guillain-Barré. *Rev Neurol* 1986;142:613-624.
382. Ravn H. The Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome. A survey and a clinical report of 127 cases. *Act Neurol Scand* 1967;43(suppl 30):1-64.
383. Reid AC, Draper IT. Pathogenesis of papilloedema and raised intracranial pressure in Guillain-Barré syndrome. *Br Med J* 1980;281:1393-1394.
384. Renon, Monier-Vinard. In: 15:Vol 7, 1970:495-509.
385. Rhodes KM, Tattersfield AE. Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter* infection. *Br Med J* 1982;285:173-174.
386. Rice D. Landry-Guillain-Barré syndrome: personal experience of acute ascending paralysis. *Br Med J* 1977;1:1330-1332.
387. Richter KJ. Exercise prescription requires precision. *Postgrad Med* 1985;78:54-56.
388. Riser, Planques. Les polyradiculo-névrites aiguës (syndrome Guillain-Barré-Strohl). *J Belge Neurol Psychiatr* 1938;38:264-274.
389. Ritch PS, Hansen RM, McQuillen MP. Transient polyradiculoneuropathy following a febrile transfusion reaction. *Arch Neurol* 1982;39:597-598.
390. Roberts T, Shah A, Graham JC, et al. The Miller Fisher syndrome following campylobacter enteritis: a report of 2 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1557-1558.
391. Roche J. Notice nécrologique: Andre Strohl (1887- 1977). *Comptes rendus des séances de société de biologie et de ses filiales*. 1977;171:1161-1162.
392. Rodrigues JF, York EL, Nair CPV. Upper airway obstruction in Guillain-Barré syndrome. *Chest* 1984;86:147-148.
393. Ropper AH. The CNS in Guillain-Barré syndrome (editorial). *Arch Neurol* 1983;40:397-398.
394. Ropper AH, Shahani B. Proposed mechanism of ataxia in Fisher's syndrome. *Arch Neurol* 1983;40:537-538.
395. Ropper AH, Marmarou A. Mechanism of pseudotumor in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1984;41:259-261.
396. Ropper AH, Shahani BT. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1984;41:511-514.
397. Ropper AH, Kehne SM. Guillain-Barré syndrome: management of respiratory failure. *Neurology* 1985;35:1662-1665.
398. Ropper AH. Severe acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1986;36:429-432.
399. Ropper AH, Albers JW, Addison R. Limited relapse in Guillain-Barré syndrome after plasma exchange. *Arch Neurol* 1988;45:314-315.
400. Rosen AD, Vastola EF. Clinical effect of cyclophosphamide in Guillain-Barré polyneuritis. *J Neurol Sci* 1976;30:179-187.
401. Rosenfeld B, Borel C, Hanley D. Epidural morphine treatment of pain in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1986;43:1194-1196.
402. Rostami A, Burns JB, Brown MJ, et al. Transfer of experimental allergic neuritis with P2-reactive T cells. *Ann Neurol* 1983;14:108.
403. Rostami A, Brown MJ, Lisak RP, et al. The role of myelin P2 protein in the production of experimental allergic neuritis. *Ann Neurol* 1984;16:680-685.
404. Ross J, Bury JS. Idiopathic peripheral neuritis. In: 10:16-120.
405. Rossi LN, Mumenthaler M, Lutschg J, et al. Guillain-Barré syndrome in children with special reference to the natural history of 38 personal cases. *Neuropaediatrie* 1976;7:42-51.
406. Rotteveel JJ, Mullaart RA, Weemaes CMR, et al. Plasmaferese bij twee kinderen met het Guillain-Barré syndroom. *Tijd Kindergeneesk* 1983;51:57-62.
407. Ruml E, Mayr U, Gerstenbrand F, et al. Treatment of Guillain-Barré syndrome by plasma exchange. *J Neurol* 1981;225:207-217.

408. Ryberg B, Hindfelt B, Nilsson B, et al. Antineural antibodies in Guillain-Barré syndrome and lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). *Arch Neurol* 1984;41:1277-1281.
409. Sahn SA, Lakshminarayan S. Bedside criteria for discontinuation of mechanical ventilation. *Am J Med* 1981;70:65-76.
410. Saida K, Saida T, Pleasure DE, et al. P2 protein- induced experimental allergic neuritis. *J Neurol Sci* 1983;62:77-93.
411. Saida T, Saida K, Lisak RP, et al. In vivo demyelinating activity of sera from patients with Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1982;11:69-75.
412. Samantray SK, Johnson SC, Mathai KV, et al. Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome. A study of 302 cases. *Med J Aust* 1977;2:84-91.
413. Sanders EACM, Lee KD. Acute Guillain-Barré syndrome in multiple sclerosis. *J Neurol* 1987;234:128.
414. Sanders EACM, Peters ACB, Gratama JW, et al. Guillain-Barré syndrome after varicella-zoster infection. *J Neurol* 1987;234:437-439.
415. Sanders ME, Koski CL, Robbins D, et al. Activated terminal complement in cerebrospinal fluid in Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *J Immunol* 1986;136:4456-4459.
416. Schiff JA, Cracco RG, Cracco JB. Brainstem auditory evoked potentials in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985;35:771-773.
417. Schmitz H, Enders G. Cytomegalovirus as a frequent cause of Guillain-Barré syndrome. *J Med Virol* 1977;1:21-27.
418. Schoenberg BS. Epidemiologic approaches to peripheral neuropathy. In: 3:1191-1202.
419. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States. *Am J Epidemiol* 1979;110:105-123.
420. Schonberger LB, Hurwitz ES, Katona P, et al. Guillain-Barré syndrome: its epidemiology and associations with influenza vaccination. *Ann Neurol* 1981;9(suppl):31-38.
421. Schott B. Histoire du syndrome de Guillain et Barré. *Rev Neurol* 1982;138:931-938.
422. Schuchardt V, Finke E, Klein MTh, et al. Die akute lebensbedrohliche Polyneuritis. *Nervenarzt* 1983;43:74-79.
423. Schuchardt V, Heitmann R, Haupt WF, et al. Die akute totale Polyneuritis. *Nervenarzt* 1985;56:82-88.
424. Schumm F, Geysel A. Das Fisher-Syndrom, eine Sonderform des Landry- Guillain-Barré Syndroms. *Nervenarzt* 1975;46:678-687.
425. Segurado OG, Kruger H, Mertens HG. Clinical significance of serum and CSF findings in the Guillain-Barré syndrome and related disorders. *J Neurol* 1986;233:202-208.
426. Sheremata WA, Colby S, Lusky G, et al. Cellular hypersensitization to peripheral nervous antigens in the Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1975;25:833-839.
427. Sheremata W, Eylar EH, Szymanska I, et al. Peripheral nerve myelin P2 protein in influenza vaccine. *Ann Neurol* 1981;10:91-92.
428. Shimp T, Gilliatt RW, Kennett RP, et al. Susceptibility to pressure neuropathy distal to a constricting ligature in the guinea-pig. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1652-1632.
429. Sigwald J, Nouailhat F. The Guillain-Barré syndrome. In: 15: Vol 7, 1970:495-509.
430. Singh NK, Jaiswal AK, Misra S, et al. Assessment of autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and its prognostic complications. *Acta Neurol Scand* 1987;75:101-105.
431. Sivertsen B, Andersen JA. A case of acute polyradiculoneuritis and acquired toxoplasmosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:219-220.
432. Slade MJ, Simmons RL, Yunis E, et al. Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery* 1975;78:363-372.
433. Sliman NA. Outbreak of Guillain-Barré syndrome associated with water pollution. *Br Med J* 1978;1:751-752.
434. Sluiter HJ. Het beademingscentrum AZG, 1955-1985. Assen: van Gorcum, 1986:79-98.
435. Sobue G, Senda Y, Matsuoka Y, et al. Sensory ataxia. A residual disability of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1983;40:86-89.

436. Soffer D, Feldman S, Alter M. Clinical features of the Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1978;37:135-143.
437. Soffer D, Feldman S, Alter M. Epidemiology of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1978;28:686-690.
438. Spaans F. Guillain-Barré syndrome with exclusively motor involvement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61:15p-16p.
439. Spaans F. Compression and entrapment neuropathies. In: 15: Vol 51, 1987:85-118.
440. Spalding JM. Guillain-Barré syndrome (editorial). *Br Med J* 1981;283:873-874.
441. Sridama V, Pacini F, Yang SL, et al. Decreased levels of helper T cells. A possible cause of immunodeficiency in pregnancy. *N Engl J Med* 1982;307:352-356.
442. Stapleton FB, Skoglund RR, Daggett RB. Hypertension associated with the Guillain-Barré syndrome. *Pediatrics* 1978;62:588-590.
443. Statistisch jaarboek 1956. Utrecht: W de Haan NV, 1956.
444. Statistisch jaarboek 1984. 's Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1984.
445. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy: a prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* 1981;70:65-76.
446. Steiner I, Abramsky O. Immunology of Guillain-Barré syndrome. *Springer Semin Immunopathol* 1985;8:165-176.
447. Steiner I, Argov Z, Cahan C, et al. Guillain-Barré syndrome after epidural anesthesia: direct nerve root damage may trigger disease. *Neurology* 1985;35:1473-1475.
448. Steiner I, Wirguin I, Abramsky O. Appearance of Guillain-Barré syndrome in patients during corticosteroid treatment. *J Neurol* 1986;233:221-223.
449. Stewart GJ, Pollard JD, McLeod JG, et al. HLA antigens in the Landry-Guillain-Barré syndrome and chronic relapsing polyneuritis. *Ann Neurol* 1978;4:285-289.
450. Stewart JD, Agnayo AJ. Compression and entrapment neuropathies. In: 3:1435-1457.
451. Stopfkuchen H, Schonberger W, Enders G. Polyradiculoneuritis mit stark erhöhter Katecholamin Ausscheidung bei Cytomegalieinfektion. *Monatschr Kinderheilk* 1976;124:469-470.
452. Streinberg JS. The GBS support group. *Heart Lung* 1984;13:455.
453. Strub RL, Black FW. The acute confusional state. In: *Organic brain syndromes: an introduction to neurobehavioral disorders*. Philadelphia: FA Davis Company, 1981:89-118.
454. Study group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985;35:1096-1104.
455. Sullivan RL, Reeves AG. Normal cerebrospinal fluid protein, increased intracranial pressure and the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1977;1:108-109.
456. Sumner AJ. The physiological basis for symptoms in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981;9(suppl):28-30.
457. Sumner A, Said G, Idy I, et al. Syndrome de Guillain-Barré. *Rev Neurol* 1982;138:17-24.
458. Sunderrajan EV, Davenport J. The Guillain-Barré syndrome: pulmonary-neurologic correlations. *Medicine* 1985;64:333-341.
459. Swash M. Clinical aspects of Guillain-Barré syndrome: a review. *J R Soc Med* 1979;72:670-673.
460. Swick HM, McQuillen MP. The use of steroids in the treatment of idiopathic polyneuritis. *Neurology* 1976;26:205-215.
461. Taggart P, Carruthers M, Joseph S, et al. Electrocardiographic changes resembling myocardial ischaemia in asymptomatic man with normal coronary arteriograms. *Br Heart J* 1979;41:214-225.
462. Takeuchi H, Takahashi M, Kang J, et al. The Guillain-Barré syndrome: clinical and electro-neuromyographic studies. *J Neurol* 1984;231:6-10.
463. Talamo TH, Borochovit D. Membranous glomerulonephritis associated with the Guillain-Barré syndrome. *Am J Clin Pathol* 1982;78:563-566.
464. Tanner CM. Respiratory dysfunction and peripheral neuropathy. In: 16:83-113.
465. Taylor WA, Hughes RAC. Experimental allergic neuritis induced in SJL mice by bovine P2. *J Neuroimmunol* 1985;8:153-157.

466. Therapeutische hemaferese. Advies uitgebracht door een commissie van de Gezondheidsraad. 's Gravenhage, 1986.
467. Thomas A, Rendu H. Sur un syndrome caractérisé par une diplégie faciale et des signes de polynévrite, hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien. *Rev Neurol* 1925;1:758-762.
468. Thomas PK. Clinical features and differential diagnosis. In: 3:1169-1191.
469. Tompkins C, King RHM, Thomas PK. Modification of EAN by Cyclosporin A. *Neuropath Appl Neurobiol* 1980;6:240-242.
470. Tonnessen TI, Nyland H, Aarli JA. Complement factors and acute phase reactants in the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 1982;21:124-128.
471. Towers BD, Feindel M. Impressions of neurology and neurosurgery in the people's republic of China. *Ann Neurol* 1980;7:395-405.
472. Toyka KV, Heininger K. Humoral factors in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 1987;10:222-232.
473. Traugott U. T and B lymphocytes in the cerebrospinal fluid of various neurological diseases. *J Neurol* 1978;219:185-197.
474. Tsukada N, Koh CS, Inoue A, et al. Demyelinating neuropathy associated with hepatitis B infection. *J Neurol Sci* 1987;77:203-216.
475. Tuck RR, McLeod JG. Autonomic dysfunction in the Landry-Guillain-Barré syndrome. *Clin Exp Neurol* 1978;15:197-203.
476. Tuck RR, McLeod JG. Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:983-990.
477. Upton ARM, McComas AJ. The double crush in nerve entrapment syndromes. *Lancet* 1974;2:359-361.
478. Valbonesi M, Mosconi L, Garelli S, et al. Successful treatment by plasma exchange in Guillain-Barré syndrome with immune complexes. *Vox Sang* 1980;38:181-184.
479. Vedeler CA, Nyland H, Fagius J, et al. The clinical effect and the effect on serum IgG antibodies to peripheral nerve tissue of plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 1982;228:59-64.
480. Vedeler CA, Matre R, Nyland H. Immunoglobulins in serum and cerebrospinal fluid from patients with acute Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 1986;73:388-393.
481. Vermeulen M, van der Meché FGA, Speelman JD, et al. Plasma and gamma-globulin infusion in chronic inflammatory polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1985;70:317-326.
482. Viets HR. History of peripheral neuritis as a clinical entity. *Arch Neurol Psychiatr* 1934;32:377-394.
483. Wahren B, Link H. Antibodies to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1976;28:129-138.
484. Waksman BH, Adams RD. Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J Exp Med* 1955;102:213-235.
485. Walford T. *Br Med J* 1853:993. In: 10.
486. Walsh JC, McLeod JG, Prineas JW, et al. The Landry-Guillain-Barré syndrome: a clinical and electrophysiological follow-up study. *Proc Aust Assoc Neurol* 1974;11:61-68.
487. Weiss JA, White JC. Correlation of 1A afferent conduction with the ataxia of Fisher Syndrome. *Muscle Nerve* 1986;9:327-332.
488. Wertheim Salomonson JKA. Pathologie en therapie der neuritis, myositis, zenuwgezwellen, neuralgie en myalgie. Amsterdam: Scheltema en Holkema, 1911:74-77.
489. Westphal C. Ueber einige Fälle von acuter tödtlicher Spinallähmung. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1876;6:765-822.
490. Wiederholt WC, Mulder DW, Lambert EH. The Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome or polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1964;39:427-451.
491. Wiener S, Meyer M, Baumann PC. Die akute Polyradikulitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1976;106:70-78.
492. Williams D, Brust JCM, Abrams G, et al. Landry-Guillain-Barré syndrome with abnormal pupils and normal eye movements. *Neurology* 1979;29:1033-1036.
493. Winer JB, Hughes RAC, Greenwood RJ, et al. Prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1985;1:1202-1203.

- 494. Winspur I. Tegretol for pain in the Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1970;1:85.
- 495. Woude A van der, Damstra CF, Vries AJF de. De behandeling van patienten met een insufficiënte ademhaling. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1956;100:2134-2145.
- 496. Yahr MD, Frontera AT. Acute autonomic neuropathy. *Arch Neurol* 1975;32:132-133.
- 497. Yuill GM, Swinburn WR, Liversedge LA. Treatment of polyneuropathy with azathioprine. *Lancet* 1970;2:854-856.
- 498. Zweiman B, Rostami A, Lisak RP, et al. Immune reactions to P2 protein in human inflammatory demyelinating neuropathies. *Neurology* 1983;33:234-237.

DANKWOORD.

Dit proefschrift kwam tot stand binnen de Neurologische kliniek en het Beademingscentrum van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. Bij het onderzoek van de patienten waren de verpleegkundigen steeds op plezierige wijze behulpzaam. Het archiefonderzoek was zonder de administratieve steun van velen niet mogelijk geweest. Al degenen die mij hebben geholpen ben ik zeer dankbaar.

Speciaal wil ik bedanken:

Prof. Dr. J.M. Minderhoud en Prof. Dr. H.J. Sluiter, de beide promotores, die mij de vrijheid lieten de zaak in te delen zoals ik zelf wilde maar die op cruciale momenten altijd aanwezig waren voor goede raad. Hun visie op het geheel van het onderzoek en op bepaalde moeilijke gedeelten was voor mij van veel belang.

Drs. T.W. van Weerden die de EMG onderzoeken verrichtte en met wie ik plezierig discussieerde over de betekenis van de resultaten.

Dr. J.W. Viersma die belangeloos zijn tijd beschikbaar stelde voor het beoordelen van de ECG's.

Drs R.J.O. van der Ploeg die zijn dynamometrie vergeleek met mijn MRC scores.

De Heer D.J. Stenvers en Mej. J.C. Bosmans die vele maandagmiddagen met mij besteedden aan het onderzoek van de patienten, zowel in het ziekenhuis als bij de patienten thuis.

Drs. L. Buddingh die in de beginperiode van het onderzoek hielp bij het bewerken van de statussen.

Dra. A. de Graaf die adviseerde over de statistiek en die steeds bereid was op nieuw uitleg te geven.

De Heer D. Buijter die de tekeningen maakte en hielp bij de verwerking van de tabellen. Hij verzorgde ook de uitvoering van het omslag.

De heer J.J. Hoks voor de afgebeelde foto's, de Heer C. Dobma voor het vele copieerwerk en de Heren G.H. Collins en A.H.J. Dierssen voor het bijebrengen van een omvangrijke hoeveelheid Guillain-Barré literatuur.

Mijn medestafleden die mij enige tijd vrijspeelden van het dagelijks werk opdat ik de eindsprint kon inzetten.

De assistenten van de afdeling N2 die het afgelopen jaar regelmatig hun vragen of problemen een poos moesten opschorten.

Tot slot Gardi, Wytze, Margreth en Catharien voor hun behulpzaamheid, voor hun geduld en voor hun steun toen het ernst werd.

CURRICULUM VITAE.

Aeiko Eppo Jurjen de Jager

werd in 1937 geboren te Leeuwarden,
bezocht van 1949 - 1955 het Gereformeerd Gymnasium te Leeuwarden,
studeerde van 1955 - 1964 Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Groningen,
was van 1964 - 1966 assistent-huisarts te Dedemsvaart,
werd van 1966 - 1971 in het Academisch Ziekenhuis te Groningen opgeleid tot Zenuwarts, hoofdvak Neurologie, inclusief de aantekening Klinische Neurofysiologie (opleiders Prof. Dr. J. Droogleever Fortuyn, Prof. Dr. W.K. van Dijk, Prof. Dr. S. Boonstra),
is van 1971 - heden werkzaam als staf lid van de afdeling Neurologie van het Academisch Ziekenhuis te Groningen en was gedurende een aantal jaren als vaste neurologisch consulent verbonden aan het Beademingscentrum aldaar, publiceerde een veertigtal nederlands- en engelstalige artikelen en abstracts waarvan 15 betrekking hebben op het syndroom van Guillain-Barré,
is lid van een aantal besturen en commissies, zowel plaatselijk (binnen de Neurologische Kliniek, het Academisch Ziekenhuis en de Faculteit der Geneeskunde) als landelijk (waarvan sinds 1981 als bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie).